

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE  
OSTEOLOGÍA Y METABOLISMO  
MINERAL  
AAOMM



22 Años de Investigación y Docencia

# Contenido

- [Prefacio](#)
- [Prólogo](#)
- [Autores de los trabajos](#)
- [Nuestros Orígenes](#)
- [Nuestros presidentes](#)
- [Miembros honorarios Nacionales y extranjeros](#)
- [Trabajos de nuestros Asociados](#)

## Comisión Directiva 2006-2007

Presidente:	Alfredo Rigalli
Presidente electo:	Beatriz Oliveri
Secretaria:	Verónica Di Loreto
Tesorera:	Laura Pera
Vocales:	Gustavo Cointry
	Inés Menoyo
	Ana María Galich
	Virginia Massheimer
	Susana Morelli
	Muriel Parisi
	Gabriela Picotto
	Ariel Sánchez

## Colaboradores en esta edición

Hamilton Cassinelli  
Ana Maria Galich  
Virginia Massheimer  
Susana Morelli

# Prefacio

[Volver a índice](#)

Estos 22 años de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral han transcurrido rápidamente, quienes asistimos a su desarrollo ininterrumpido hemos notado el crecimiento y el mantenimiento del nivel científico-académico.

El emprendimiento del Dr. Emilio Roldán de editar un libro para los 20 años de existencia de nuestra asociación ha sido una de sus brillantes ideas, enfrentando el primer trabajo de recopilación y digitalización de la información. La ardua tarea fue continuada durante la presidencia de la Dra Plantalech con la valiosa colaboración de los Dres. Ana María Galich, Susana Morelli, Hamilton Cassinelli y Virginia Massheimer. Ha correspondido a nuestra comisión directiva el trabajo final de revisión e impresión de la obra.

Este libro demuestra dos aspectos que a mi parecer son importantes. Primero, muestra la continuidad de proyectos entre comisiones directivas, característica que ha estado siempre presente en AAOMM y se ha intensificado con el transcurso del tiempo. En este aspecto deseo resaltar los esfuerzos de la Dra. Luisa Plantalech, que ha acompañado los primeros meses de esta comisión directiva y ha puesto luz en el complejo camino a recorrer durante 2 años. Segundo, permite detener por un momento el tiempo y contemplar la obra creadora del hombre y la ciencia.

Esta obra nos permite observar el inicio de investigadores en el estudio de un tema, su crecimiento de la mano de brillante experiencias y valiosos resultados. En muchos casos se percibe su reconocimiento nacional e internacional por los avances en el tema. La obra tiene cosas no tan gratas pero naturales como la desaparición de asociados a quienes rindo mi homenaje con respeto, ya que sentaron los cimientos para que esta asociación crezca no en número sino en calidad de sus miembros. La estructuración por temas y años permite el seguimiento de autores y el nacimiento de discípulos, que superaron a sus maestros, demostrando la calidad de estos últimos.

Alfredo Rigalli  
Presidente

# Prólogo

[Volver a índice](#)

La mayor riqueza de una sociedad bio-científica se expresa por la producción de investigaciones originales, la que a su vez conforma un genuino aporte al progreso de la medicina práctica.

Desde sus inicios AAOMM marcó un perfil fuertemente académico con proyección a medios internacionales, como lo demuestra la cantidad de publicaciones elaboradas por los miembros de la Asociación, y que constantemente aparecen en las revistas biomédicas de mayor prestigio internacional.

Gran parte de esta producción se presenta y discute en las reuniones anuales de la Asociación, que sin interrupción se suceden desde 1984, y entonces los profesionales prácticos encuentran en esta Asociación la valiosa oportunidad de interactuar directamente con los investigadores, en un marco de franca discusión de ideas, alto grado académico, y libre de compromisos de interés.

Al repasar la producción científica, resumida en estas páginas, el lector se encontrará con una variedad temática y una calidad científica que no descubre las indudables dificultades con la que esta actividad se lleva a cabo en el país. Ni aún en los años de severas crisis y restricciones, los socios de AAOMM dejaron disminuir la calidad y cantidad productiva de la Asociación. Quizás sorprenda que algunas comunicaciones pioneras en temas de dinámica y cinética del metabolismo mineral y endocrinología, genética ósea, histología y citología, biomecánica ósea, de osteopatías en pediatría y traumatología, de interacciones musculares y odontológicas, y de epidemiología, diagnóstico y tratamientos médicos, se hayan presentado en AAOMM en fechas previas o contemporáneas a los congresos internacionales. Quizás sorprenda también, la cantidad y prestigio de los autores y expositores que han contribuido en estos primeros años de la Asociación.

Era necesario, sin embargo, que esta producción científica se documente y se difunda en su justa medida. Porque es importante que el restante medio académico, los organismos sanitarios y educativos, el ámbito industrial y la sociedad entera, conozcan y apoyen el mérito indudable de esta Asociación.

Esta edición primera, verdadera memoria societaria de los 20 años iniciales de AAOMM, cumple con ese objetivo y espera ser recibida con la misma honestidad con la que fue elaborada. Este libro es una forma de mostrar AAOMM, y de pedir al lector que se acerque a la sociedad, y que apoye los valores sustanciosos de la medicina Argentina, en busca del beneficio de la comunidad, y en los tiempos que nos tocan convivir. Es una forma también de recordar y reconocer a quienes crearon y le dieron su orientación fundamental a esta Asociación

Le cupo a la Comisión Directiva presidida por la Dra. Luisa Plantalech, la tarea esforzada y grata a la vez, de concretar esta primera edición y cumplir con un ansiado anhelo de los miembros de esta Asociación, el de documentar en una obra unitaria el capital intelectual de AAOMM.

**Emilio J. A. Roldán**  
**Ex presidente AAOMM**

# Autores de los Trabajos

[Volver a índice](#)

Abranzon H.	Barcelo	Cadenas M.B.	Colombo S.
Abrile C.	Bardelli M.	Caferra D.	Contigiani A.
Acuña M.	Barone R.	Calabrese M.C.	Contigiani N.
Adriana A.	Barrio M.	Calvo J.C.	Contini M.
Agüero F.	Basch A.	Calvo M.L.	Contino N.
Aguilar G.	Basualdo M.	Cambiaso E.	Copelli S.
Aguirre C.	Baudino V.	Cambrilla D.	Copquin A.
Alac M.C.	Baylink D.J.	Camera L.	Corbera M.
Alak C.	Bazzani C.	Camera M.	Córdoba M.
Alberro C.	Beinlich A.	Cancela L.	Cortines M.C.
Alfonso G.	Belizán J.	Cangiano M.	Costa J.A.
Algranati L.	Belli S.	Cañas F.	Costero B.
Algranati S.	Bellido T.	Capiglioni R.	Cristofari A.
Aliern A.J.	Bellomio B.	Capozza R.	Crucelegui M.S.
Alippi R.M.	Belloso W.	Caratozzolo L.	Cuarterolo M.
Alisio A.	Belotti M.	Carbone A.	Cure-Cure C.
Alloatti A.	Benassati S.	Cardella J.	Cure-Ramirez P.E.
Alloatti R.	Benedetti L.	Cardinali D.	Curuchet P.
Alonso A.	Bengolea S.	Carlomagno A.	Cutrerá R.
Althabe O.	Benozzi S.	Carregal M.	Czacerna L.
Álvarez A.	Bentancur F.	Carrera E.	D' Adamo M.H.
Alvarez C.	Berardinelli O.	Carretto H.	D' Agostino D.
Alvarez Cantoni H.	Bercic D.	Carrilero P.	Da Silva Minas
Alvarez E.	Bergadá C.	Carrizo G.	M.A.
Alvarez M.	Berli D.	Casco C.	D'Aloisio J.
Alvarez R.	Berman A.	Cassadei D.	Daniele S.
Alvarez S.	Bernard G.	Cassinelli H.	Darquier R.
Alvarez V.	Biancotti L.C.	Castellano K.L.	de Bronia D.H.
Alvarez-Filgueira	Binci M.	Castellanos P.	De Candia L.
M.L.	Biscaro de Massa	Castex M.	de Corvalán M.
Amaro J.	A.T.	Castiglione L.	De Cunto C.
Antunez P.	Blanco O.	Castillo Palacios	De Georgis, N
Aquila F.J.	Blejman O.	V.	De Grandi M.C.
Aranda C.	Bocanera R.	Cavalli N.	De Grandis S.
Araujo G.	Bogado C.	Cavallo A.	De Grossi O.
Arce G.	Bogado H.	Celeste F.	de Palacini H.S.
Arduini G.	Boggio V.	Celoria G.C.	de Rio M.E.
Argento J.	Boland R.	Centeno V.	De Rosa S.
Argibay P.F.	Bonetto A.	Ceñal do	De Santiago S.
Argüello D.	Bonifacino M.M.	Garavaglia E.	Deferrari J.M.
Armellini P.	Bórner W.	Ceratto R.	Degiorgis N.M.
Arroyo J.	Bosoglonian G.	Ceriani Cernadas	Degross O.
Artese R.	Bottasso O.	J.	Del Río F.
Arturo A.	Boyanovsky A.	Cerizola V.	Del Río L.
Asaduroglu A.	Boyer P.	Chabot G.	del Valle E.
Aszpis S.	Bozal C.B.	Chaler E.	Delgado C.
Atencia J.L.	Bozzini C.	Chamoles N.A.	Detarsio G .
Audisio E.O	Brachetta A.	Chaperón A.	Di Gregorio S.
Ausburger S.	Braier M.	Chapo G.	Di Lonardo A.
Ayala M.	Brance M.L.	Chertcoff A.	Di Loreto V.
Aymond A.	Brandizzi D.	Chervin A.	Di Masso R.
Babini S.	Braun M.	Chiappe A.	Di Rienzo G.
Bagur A	Bravo de Pérez	Cianciosi M.C.	Diament M.
Bai J.	Labbe M.A.	Ciapponi A.	Díaz A.
Baigorria M.	Brun L.R.M.	Ciocca M.	Díaz C.
Bal J.C.	Brunetto O.	Cipitria J.	Díaz de Barboza
Baldi C.	Buitrago C.	Ciriani V.	G.
Ballina J.C.	Bustamante L.	Claus-Hermberg	Díaz H.M.
Balzaretti M.	Buttazoni M.	H.	Díaz S.
Barahona A.	Buzzi N.	Cohen J.	Dibar E.
Barata A.	Cabrerizo M.	Cointry G .	Diehl M.
Barbich M.R.	Cabrini. R.	Cole A.	Diehl S.

Dillon L.  
Dip O.  
Ditofino G.  
Domecq P.  
Domingo P.  
Douthat W.  
Doval A.  
Drappo G.A.  
Dristas J.  
Drnowsek M.  
Dron N.O.  
Dubrovsky H.  
Durán A.  
Dure-Smith B.A.  
Dusso A.  
Echave D.L.  
Echín M.  
Egea M.  
Elías P.C.  
Elías V.  
Elorza M.E.  
Elsner B.  
Ercolano M.  
Escala C.  
Escobar M.E.  
Escobar O.  
Escudero N.D.  
Espinosa M.E.  
Estepan L.  
Etchegoyen G.  
Eyheremendi E.  
Fabiano S.  
Facchinetti M.  
Fainstein Day P.  
Fainstein I.  
Fainstein Y.  
Fajardo M.  
Fajreldines F.  
Falcón J.  
Fama B.  
Fantl D.  
Farenga M.  
Farias P.  
Farley S.M.  
Farsi J.  
Fassi J.  
Fein O.  
Feldman S.  
Fernández C.  
Fernandez de Senesi M.E.  
Fernandez M.C.  
Fernandez N.  
Fernig D.  
Ferrari P.  
Ferrario A.  
Ferraris J.  
Ferreira A.G.  
Ferreira Monteiro A.  
Ferretti J.L.  
Ferretti M.

Ferretti S.E.  
Ferullo M.C.  
Fiasche R.  
Fideleff H.  
Figari M.  
Findor J.  
Fiori V.  
Flaster N.  
Fleischman S.  
Flores C.  
Flores D.  
Fogiel F.  
Fongi E.  
Font M.T.  
Forlano C.  
Foss M.C.  
Fracalossi N.  
Fradinger E.  
Fraga V.  
Fragueiro P.  
Francalancia V.  
Freijo S.E.  
Friedman S.  
Frigeri A.E.  
Fromm G.  
Frost H.M.  
Fucci L.  
Fuentes M.  
Furci A.  
Furnes R.  
Fusillo J.  
Fustiñana C.  
Gaffuri O.H.  
Gaich G.  
Galassi C.  
Galiana G.  
Galich A.  
Galíndez C.  
Gamba A.  
Gamba M.  
Ganopol A.  
Garay G.  
Garbossa G.  
García B.  
García C.  
García H.  
García J.R.  
García L.A.  
García M.F.  
García M.P.  
García N.S.  
García Vescovi E.  
Garrera G.  
Garrido A.  
Garzón Maceda F.  
Gatti C.  
Gazzola C.  
Geloso G.  
Gentili C.  
Gerasi F.  
Gerlero A.  
Ghersevich S.

Ghiglione F.  
Ghiringhelli G.  
Giménez C.  
Giuliani C.  
Giuliani R.  
Glerean M.  
Glorieux F.H.  
Gnocchi C.  
Goldstein G.  
Gómez Acotto C.  
Gómez García V.  
Gómez H.  
Gómez J.C.  
Gonzales Paz N.  
González A.  
González D.  
González H.  
González L.  
Gonzalez M.  
Gonzalez Pardo V.  
González S.  
González Salvia M.  
Goodall C.  
Gordón R.  
Gorustovich A.  
Gotlieb B.  
Gotlieb D.  
Goya J.  
Goyanes M.  
Graffigna M.  
Granel A.  
Grassi G.  
Gravano J.C.  
Grogliá C.  
Groulet A.  
Groulet Guéris J.  
Gruenberg M.  
Gryngarten M.  
Guelman R.  
Guéris J.  
Guglielmotti B.  
Guinle I.  
Guinsburg M.  
Guitelman A.  
Gutiérrez R.  
Gutman R.  
Hans D.  
Heinrich J.  
Heinzmann M.  
Helling C.  
Hernaiz M.  
Hernández C.  
Hernandez S.  
Hevia J.  
Hinrichsen L.  
Hofman J.  
Holick M.  
Holtz R.M.  
Hoschoian J.C.  
Hübscher O.S.  
Iaffei V.

Ibarra C.  
Icikson A.  
Ilera V.  
Iorio G.  
Itoiz M.E.  
Jaeger V.  
Jaen A.  
Jaen A.V.  
Jares G.  
Jauregui J.  
Jauregui R.  
Jee W.S.S.  
Jerome C.  
Jimenez de Asua L.  
Karlsbrum S.  
Katz D.  
Katz S.  
Ke D.  
Ke H.Z.  
Kelijman N.  
Kerzberg E.  
Kerzberg M.  
Keselman A.  
Kizlansky A.  
Klein S.  
Klyver M.  
Knoblovits P.  
Kohn I.J.  
Kotliroff D.  
Krieger M.L.  
Kuntz D.  
Kuzminzuk M.  
Ladizesky M.  
Lambertini R.  
Larruse C.  
Larumbe F.  
Lazzari A.  
Ledesma S.  
Leite Duarte M.E.  
Leonhardt L.  
Lerena J.  
Levalle O.  
Lewis A.  
Li X.J.  
Liberatore D.  
Libman J.  
Limbozzi F.  
Lin B.Y.  
Linkhart S.G.  
Lioi S.  
Lobo Zavalía R.  
Locatelli A.  
Locatto M.E.  
Lombas C.  
López Blanco O.  
López G.  
López Giovanelli J.  
López L.  
Lorenc R.  
Lorenti A.S.



Lorenzetti M.P.	Méndez Rivas	Ochoa C.	Picotto G.
Lorenzo L.E.	J.M.	Olivera M.I.	Pietrobelli D.J.
Lorio G.	Mendiberri J.	Oliveri B.	Pinduli I.
Losso M.	Mendilaharzu H.	Oliveri L.	Pinell L.
Lozano Bullrich	Mendoza Padilla	Olmedo D.G.	Pita M.
M.P.	J.	Orellano G.	Plantalech L
Lozano M.	Menéndez A.M.	Orellano O.	Plotkin H.
Lu Z.	Menichini A.	Orihuela D.	Podadera J.
Lucero E.	Menoyo I.	Orozco S.	Poitevin L.
Lylyk P.	Merlo C.	Orsatti M.	Polack E.
Ma Y.F.	Messia M.	Ortega C.R.	Polini N.
Macchi M.A.	Meta M.	Ortega P.	Ponce G.
Macias C.	Meunier P. J.	Ortiz Arcelan R.A.	Nieva A.
Madueño F.	Meza L.	Ortiz S	Portela M.L.
Maffei L.	Michelli F.	Ortolan E.	Porto López J.M.
Maggi P.	Miglietta A.	Ostera D.	Poudes G.
Mahieu S.	Milanesi L.M.	Otaño Sahoren A.	Pozzo M.J.
Maid P.	Millen N.	Otero A.	Precerutti A.
Malbran A.	Miranda C.	Otero P.	Premoli J.
Malpeli A.	Miras M.	Ottolenghi E.	Pretel E.
Mammama M.	Miravet L.	Oviedo A.	Provenzal O.
Man Z.	Moncet D.	Oyhamburu J.	Puche R.C.
Mana D.	Mondelo N.	Pacenza N.	Pusiol E.
Mandalunis P.	Mondino A.	Paesan E.	Quiroga
Mandaradoni A.	Mónico A.	Pagano P.	Quiros D.
Mansur J.L.	Montangero V.	Palatnik S.	Quiros P.
Mantovani V.	Montenegro S.	Palermo R.	Radice B.
Marchetti G.	Montesino M.	Pallota G.	Ramírez J.
Marchionatti A.	Montoya S.F.	Palmada M.N.	Re L.
Marchitelli H.	Montuori E.	Palombo D.	Rebai R.A.
Marco J.C.	Moore M.	Palou H.	Reina P.
Marcos V.	Moralejo M.M.	Paniza A.	Reinaldi S.
Marcozzi C.	Morán M.	Papa S.I.	Reiners C.
Mariela M.	Morandi A.	Paparella M.L.	Remedi R.F.
Marini A.	Morelli O.H.	Papazian R.L.	Renou S.J.
Marino A.	Morelli S.	Papucci Herrera	Repetto L.
Marino L.	Moreno F.	S.	Resino D.
Marohessino C.	Moreno H.S	Pardo Argerich M.	Rey Valzacchi G.
Martin S.	Moreno J.	Parisi M.	Rezzo E.
Martinez A.	Morillo A.	Parma M.	Ricci D.
Martínez L.	Morillo S.	Parysow O.	Richard L.
Martínez Lotti G.	Morini J.C.	Pasqualini T	Ridruejo M.C.
Martínez Rosas	Morisoli L.	Pastrana M.	Rigalli A.
M.E.	Morosano M.	Paz S.	Río M.E.
Martinez S.	Mosekilde L.	Pedreira S.	Rivera Nuñez H.
Masoni A.	Mosso H.	Pellegrini G.	Rivoira M.
Massari P.	Muniagurria A.J.	Pellegrini O.	Roberti A.
Massari P.U.	Muñoz L.	Peluffo V.	Roca J. F.
Massheimer V.	Nadal M.	Peñalba A.	Rocca A.
Massironi C.	Naidich A.	Pera L.	RodríguezC.
Mastaglia S.	Nasif R.	Peralta D.	Rodríguez G.
Mauriño E.	Negri A.	Pereda C.	Rodríguez M.
Mautalén C.	Nesse A.	Pereira R.	Rodríguez P.
Mazaro E.	Neuman L.V.	Pereyra J.L.	Roel J.
Mazure R	Nicastro F.	Pereyra B.	Rogers F.
Mazza J.C.	Niepomniszcze H.	Pérez A.	Roggero E.
Mazzeo M.	Nieto Moreno E.	Pérez Jimeno N.	Roldán E.J.A
Mejía R.	Nieva A.	Pérez Lloret A.	Romanelli M.C.
Melo D.	Niveloni S.	Pérez M.H.	Romeo H.
Melo M.	Noriega R.	Pezzotto S.	Romero J.
Méndez G.A.	Norman A.W.	Piaggio N.	Romero M.C.
	Nucifora E.	Piccinni E.	Romero Reyes H.

Ronayne P.  
Ronco A.L.  
Rosa Diez G.  
Rosillo I.  
Rossi B.  
Rossi E.  
Rostagno R.  
Rotemberg E.  
Rovai de Ibañez  
G.  
Rovai E.  
Roveri E.  
Rovirosa A.  
Royer M.  
Rubín Z.  
Rubinstein M.  
Rudland P.S.  
Ruibal G.F.  
Russo A.  
Russo Picasso F.  
Russo R.  
Sabah E.R.  
Safenraiter A.  
Sager G.  
Salazar G.  
Salerni H.  
Salica C.  
Salica D.  
Salvidea J.  
San Ramón N.  
Sanabria E.  
Sanahuja J.C.  
Sánchez A.  
Sánchez T.V.  
Santana M.  
Santangelo L.  
Santillán G.  
Santini E.  
Santone B.  
Sarano D.  
Sarano H.  
Saraví F.D.  
Sarli M.  
Sarrío L.  
Sato M.  
Sauane M.  
Sayegh F.  
Scaglia H.  
Scaiola E.  
Schaikis Z.  
Schajowicz F.  
Scheinsohn V.  
Schiessi H.  
Schneider P.  
Schorr A.  
Schott A.M.  
Schultz E.  
Schurman L.  
Segovia F.  
Seibel M.  
Seijo M.  
Sellés J.

Sequeira G.  
Servidio M.G.  
Seta F.  
Siemaszko K.  
Sifres P.  
Signorelli C.  
Silberman F.  
Silva M.  
Silvano L.  
Sinay I.  
Since J.  
Sisson J.A.  
Sivak L.  
Sivak M.  
Skliar M.  
Slatopolsky E.  
Sobrado P.  
Sobrero G.  
Soler S.C.  
Solís F.  
Somoza J.  
Sorda J.  
Soriano F.  
Sosa F.  
Sosa M.  
Soto P.  
Specterman S.  
Spiaggi E.  
Spindler A.  
Spindler S.  
Spivacow F.R.  
Srabstein H.  
Stalldecker G.  
Stefano E.  
Steimetz T.  
Stickar S.  
Stivala M.  
Stockman G.  
Storani M.  
Suarez C.  
Suárez M.  
Subies F.  
Sugai E.  
Taborda M.  
Taffetani H.  
Talamoni J.A.  
Talamonti L.  
Talbot J.R.  
Tamagno B.  
Tamborenea M.  
Tanoue P.  
Tarrés M.C.  
Tate G.  
Tau C.  
Telaro M.  
Tempone A.  
Tessarò R.D.  
Tirado S.  
Tolosa de  
Talamoni N.  
Tomasi V.H.  
Tomat F.

Tomino A.J.  
Torres M.  
Tous M.  
Tozzini R.  
Tresguerres J.  
Trillini M.  
Trueba R.  
Trumper L.  
Tubert G.  
Turco M.  
Turner E.  
Tysarczyk-  
Niemayer G .  
Ubios A.M.  
Ulla M.  
Urnán J.E.  
Urpí L.  
Vacas I.  
Vaira E.  
Valenti J.L.  
Valverde R.  
van Brussel E.  
Vanegas M.  
Varela F.  
Vazquez G.  
Vázquez H  
Vázquez M.  
Vázquez S.  
Vega E

# Orígenes

[Volver a índice](#)

## **1984 - Primer año de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.**

Como antecedente inmediato de la fundación de la AAOMM, es necesario informar al lector que entre 1974 y 1980, se efectuaron reuniones anuales de cuatro grupos de investigación del país, interesados en el estudio y solución del “enteque seco”, calcinosis del ganado producida por la ingesta de las hojas del duraznillo blanco (*Solanum Glacophyllum* o *S. Malacoxylon*) que contienen importantes cantidades de calcitriol. La apreciación de las dimensiones del problema se enriqueció con las contribuciones de los grupos dirigidos por los doctores Bernardo Carrillo, del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (Balcarce), Ricardo Boland de la Universidad Nacional de Sur, Fernando Cañas de la Universidad Nacional de Córdoba, Carlos Mautalen de la Universidad de Buenos Aires y el que suscribe esta nota, de la Universidad Nacional de Rosario. Las reuniones se efectuaron una vez por año en Rosario (1974, 1977 y 1980), Balcarce (1975), Buenos Aires (1976 y 1978), Córdoba (1979) y Bahía Blanca (1980). Las reuniones se organizaron con un mínimo de publicidad, gran informalidad, sin estatutos sociales ni elección de autoridades. Las reuniones siempre incluyeron una generosa sesión gastronómica que contribuyó al “affectio societatis”. A la distancia en el tiempo, se destaca el memorable asado en el quincho de la Estación Experimental del INTA en Balcarce, a cargo del técnico Sr. Lebeau.

No recuerdo quien ni en que momento propuso la idea de organizar una sociedad científica dedicada a la osteología y que ocupara un espacio nacional. AAOMM nació en 1984. El temario de la primera reunión revela que ocurrió poco después de la aparición de los densitómetros. Y antes de que la explosión del número de estos instrumentos y su explotación transformaran la densitometría ósea en un tema saliente (por lo frecuente) de las reuniones.

Apoyándonos en la experiencia recogida en las reuniones sobre Entequo Seco, la idea original fue la de constituir una sociedad interdisciplinaria. Resultaba evidente que el “mercado” iba a ser limitado. Lo estimaba en 60 personas, cifra que se ha modificado muy poco en los últimos 20 años.. La idea era ambiciosa, excedía la realidad nacional, como lo demostró el restringido apoyo espontáneo de la industria farmacéutica. El paso de los años demostró, sin embargo, que una sociedad interdisciplinaria podía subsistir y que para ello se requería solo una cuota muy razonable de organización y trabajo.

Una de las experiencias más ricas de esa época fue la autodemostación experimental de que contando con un grupo de personas animosas dispuestas a brindar su trabajo, una reunión para 60 personas como las iniciales, se pone en marcha con un capital de solo 200 dólares que debe aportar el grupo organizador. Una vez lanzada la publicidad, las inscripciones permiten enfrentar los gastos emergentes.

Para la reunión contratamos el Centro Cultural Bernardino Rivadavia, un lugar céntrico, con cocheras subterráneas propiedad del Automóvil Club y próximo a buenos hoteles. Recuerdo que el seguro para cubrir incendios y roturas fue contratado en San Cristóbal que al final no nos cobró el pago de la prima. La gentileza de la compañía tuvo como intermediaria a Mely

Caferra, miembro del comité organizador y esposa de un abogado de la compañía aseguradora.

Por los recuerdos que evoca, me resulta emocionante revisar una copia del “libro de resúmenes” de la primera reunión. Fue producido por Adriana Dusso y Cristina Vidal. El trabajo de mecanografiado fue enfrentado íntegramente por la primera de las nombradas (el lector debe notar que en 1984 la forma mas económica de producir el libro de resúmenes era con stenciles, “picados” en una máquina de escribir sin la cinta. Los stenciles reproducían texto mediante una máquina que requería el empleo de tinta de imprenta. De no mediar una práctica considerable, el empleo de esta máquina producía manchas en los brazos, rostro y ropas que requerían el empleo de solvente primero y detergente despues. La impresión fue efectuada en la imprenta de la Fábrica de Armas Fray Luis Beltran un día sábado a la mañana, previo permiso obtenido por Cristina Vidal. Las autoras de la impresión relataron que en medio de la tarea y manchadas con tinta, saludaron con amplias sonrisas (sin estrechar las manos) al coronel que pasó por la oficina, de punta en blanco porque iba a jugar tenis. El dorso de la página 28 del ejemplar del libro que tengo entre manos, conserva una mancha de tinta que recuerda el episodio.

La primera reunión tuvo su invitado internacional. Es confuso en mi memoria como se efectuó el contacto con Livia Miravet, investigadora argentina que trabaja en el Hopital Lariboissiere de Paris, miembro del INSERM, y que estaba visitando familiares en la ciudad de Cordoba. Por su relación amistosa, es muy probable que el contacto haya sido efectuado por Carlos Mautalen. Livia Miravet aceptó la invitación y nos brindó la conferencia de cierre titulada “Osteoporosis”.

Uno de los “sponsors” de la reunión fue la empresa SANCOR SA que rápidamente accedió a ofrecer una mesa de quesos que fue recordada durante varios años por quienes la disfrutaron. Al volver en una segunda oportunidad a solicitar lo mismo, el gerente de la sucursal Rosario, que ya nos había recibido en 1984, me comentó que la de nuestra reunión fue la última en un largo tiempo. Otro sponsor fue Sandoz Argentina SAIC, que promocionaba su calcitonina y Wiener Lab., una empresa de la ciudad de Rosario, productora de reactivos para laboratorios clínicos.

Como convenía que la sociedad tuviera un logo identificatorio, encargamos la confección del boceto a un artista plástico que trabajaba en el laboratorio de inmunología. Oscar Comba preparó un “Pensador”, inspirado en la estatua de Auguste Rodin. Veinte años mas tarde me sigue pareciendo muy pertinente.

La Comisión Directiva inicial estaba compuesta por: Rodolfo Puche (presidente), Carlos Mautalen (vicepresidente), Ariel Sanchez (secretario), José L. Ferretti (tesorero) y Haraldo Claus, Hector Gallardo, Gualterio Ghiringhelli, Zulema Man y José Zancheta (vocales). En afectuosa apreciación por su trayectoria el Dr Gunther Fromm fue designado Presidente Honorario y le entregamos un diploma que se distinguía por una oblea dorada, adherida al frente. Teníamos la intención de usar esas obleas, impresas por stamping para futuras distinciones semejantes. Esas obleas nunca mas se usaron. Ignoro el destino del centenar de ellas que hicimos imprimir.

El Comité Ejecutivo estaba compuesto por los miembros de la Comisión Directiva residentes en Rosario y por Juan C. Ballina, Adriana Dusso, Digna Caferra, María del Carmen Fernandez, Lucila Hinrichsen, Martha Locatto, Ana Masoni, Mario Morosano, Hugo Palou y Cristina Vidal.

Una de mis ocupaciones, al año siguiente, fue gestionar la personería jurídica, con el objeto de otorgar seguridad legal a los socios, abrir una cuenta bancaria y hacer posible la recepción de contribuciones en efectivo. A su tiempo, AAOMM tuvo su personería en la provincia de Santa Fe.

Pensando retrospectivamente en esos momentos, creo que no teníamos una importante cuota de inconciencia. Las fotografías que ilustran esta nota indica que éramos jóvenes (mas que hoy) y entusiastas por la idea.

Un afectuoso saludo a todos los consocios.

**Rodolfo C. Puche**  
**Asociado – Fundador**  
**Ex presidente AAOMM**



**Foto 1. De izquierda a derecha. De pie: M. Locatto, L. Hinrichsen, A. Masoni, H. Abranzon, N. Perez Jimeno, M.C.Vidal, R.C.Puche, L. Miravet, L. Trumper, A. Dusso, M. Orsatti, J. D Aloisio. En cuclillas: M. Morosano, M.C.Fernandez , L.Pellegrini.**



**Foto 2. De izquierda a derecha: J.L.Ferretti, M. Morosano, A. Sanchez, L. Miravet, M.C.Vidal, C. Mautalen, M. Locatto, A. Dusso, M.C.Fernandez y A.M.Masoni.**

# Presidentes de la AAOMM

[Volver a índice](#)

## PERIODO (AÑOS)

1984 / 85  
1986 / 87  
1988 / 89  
1990 / 91  
1992 / 93  
1994 / 95  
1996 / 97  
1998 / 99  
2000 / 01  
2002 / 03  
2004 / 05  
2006 / 07

## PRESIDENTE

Dr. Rodolfo Puche  
Dr. Carlos Mautalen  
Dr. Eduardo Wyse  
Dr. Ricardo Boland  
Dr. José Ferretti  
Dr. Günther Fromm  
Dr. Ariel Sanchez  
Dra. Ana Russo de Boland  
Dra. Alicia Bagur  
Dr. Emilio Roldán  
Dra. Luisa Plantalech  
Dr. Alfredo Rigalli

# Miembros honorarios: [Volver a índice](#)

**Dr. Rómulo Cabrini**

**Dr. Gunther Fromm**

**Dra. Livia Miravet (Francia)**

**Dr. Anthony Norman (USA)**

**Dr. Eduardo Slatopolsky (USA)**

**Dr. Fritz Schajowicz**

# Primer Congreso de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Ciudad de Rosario - 21 y 22 de Septiembre de 1984



Centro Cultural Bernardino Rivadavia, sede del Congreso

# Trabajos de Nuestros Asociados

[Volver a índice](#)

## **Investigación Básica Experimental**

[Biología Ósea](#)

[Biomecánica Ósea](#)

[Bisfosfonatos](#)

[Determinaciones de Laboratorio](#)

[Metabolismo Mineral](#)

[Hormona Paratiroidea](#)

[Vitamina D](#)

## **Investigaciones Clínicas:**

[Embarazo y Amamantamiento](#)

[Interacciones músculo esquelética](#)

[Calcificaciones Heterotópicas y Fibrodisplasia Osificante](#)

[Hipercalcemia Tumoral](#)

[Hiperparatiroidismo Primario](#)

[Hiperparatiroidismo Secundario](#)

[Hipocalcemia e Hipomagnesemia](#)

[Hipoparatiroidismo y Pseudohipoparatiroidismo](#)

[Litiasis Renal](#)

[Vitamina D](#)

[Osteopenia-Osteoporosis](#)

[Osteoporosis Masculina](#)

[Osteoporosis Regional- Distrofia Refleja Simpática](#)

[Osteoporosis Secundarias](#)

[Receptor De Vitamina D](#)

[Morfometría](#)

[Vertebroplastia](#)

[Osteomalacia Y Raquitismo](#)

[Enfermedad Ósea de Paget e Hiperfosfatasa](#)

[Osteodistrofia Renal](#)

[Osteodistrofia Hepática y Transplante](#)

[Osteogénesis Imperfecta](#)

[Osteopetrosis y Otras Enfermedades Osteocondensantes](#)

[Enfermedad Celíaca](#)

[Enfermedad de Gaucher](#)

[Enfermedades Odontológicas](#)

[Misceláneas](#)

[Métodos Diagnósticos:Biopsia Ósea e Histomorfometría](#)

[Densitometría Ósea](#)

[Densitometría en Niños](#)

[Composición Corporal por DXA](#)

[Densidad Mineral Ósea y Ejercicio](#)

[Densidad Mineral Ósea y Corticoides](#)

[Densidad Mineral Ósea y Otras Enfermedades](#)

[Densidad Mineral Ósea – Trastornos Alimentarios y Digestivos](#)

[Tomografía Cuantitativa Periferica](#)

[Ultrasonografía](#)

[Laboratorio: Metabolismo Mineral y Óseo](#)

[Nutrición y Salud Ósea](#)

[Terapéutica: Bisfosfonatos](#)

[Terapéutica: Calcitoninas](#)



Terapéutica: Sales De Flúor

# INVESTIGACIÓN BÁSICA EXPERIMENTAL

## BIOLOGÍA ÓSEA

[Volver a índice](#)

1984

CONDICIONAMIENTO GENÉTICO DE LA RESPUESTA DEL TEJIDO ÓSEO MURINO AL ESTRADIOL. L. Hinrichsen, A. Dusso, D. Berli, R. Pucho. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Los efectos de la administración de dosis farmacológicas de estradiol fueron estudiados en dos líneas endocriadas de ratas genéticamente diferentes (e y m), en dos etapas de crecimiento (30 y 60 días de edad), lo que permite profundizar el conocimiento de la organización genética y fisiológica de la respuesta del hueso y del calcio a estrógenos exógenos. El análisis comparativo de los efectos sobre el tejido óseo en las dos líneas, reveló que el tipo de actividades celulares en las superficies óseas, el aumento de volumen óseo trabecular y el incremento de la deposición de calcio femoral son respuestas separadas. De la misma forma, el cierre de la placa epifisiaria no está necesariamente asociado a la disminución de la tasa de aumento de peso corporal. El tratamiento aumentó la absorción intestinal de calcio sólo en la línea m. Los resultados sugieren que la respuesta al estradiol exógeno estaría determinada por la acción de más de un locus. La producción simultánea de todas las respuestas parciales (tratamiento exitoso) depende de condiciones genéticas y ambientales (endócrinas, nutricionales, etc.) que aún no están definidas. La aplicación de estos resultados al ser humano implica el reconocimiento de que un porcentaje de las pacientes bajo tratamiento estrogénico podrían no responder a la terapia.

1986

EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN PROTEICA Y DE LA RELACIÓN CALCIO/ PROTEÍNA DE LA DIETA DE RECUPERACIÓN SOBRE EL FÉMUR DE RATA. S. Zení, M.L. de Portela, M.E. Río, J.C. Sanahuja: Departamento de Bromatología y Nutrición Experimental Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Ratas Wistar, recién destetadas, recibieron durante 7 días dieta libre de proteínas y, a continuación, se realimentaron hasta los 95 días de edad con una dieta conteniendo 10, 20 o 30 % de proteínas, 0.6 % de Calcio (Ca) y 0.4 % de Fósforo (P) (grupo D). A los 21, 30, 45, 60 y 90 días de edad se determinaron durante 5 días, los balances de Ca (BCa), de P (BP) y de Nitrógeno (BN). Al finalizar los períodos de balance los animales se sacrificaron y se determinaron en fémur: longitud, diámetro, contenido y concentración de Ca y P, materia orgánica e inorgánica. Los resultados se compararon entre sí y con los de animales normales de iguales edades alimentados desde el destete con las mismas dietas experimentales (grupo N). La recuperación del tamaño corporal dependió de la concentración proteica de la dieta. La recuperación de la longitud del fémur guardó relación con la del peso corporal, mientras que la de su composición fue dependiente de la relación Ca/Proteína. Los BCa y BN se encontraron relacionados mediante funciones tales que para una misma cifra de BN el BCa fue mayor en los animales alimentados con la dieta de mayor relación Ca/Proteína. Los resultados obtenidos permiten establecer las bases experimentales para lograr la recuperación nutricional con una composición corporal armónica y un tamaño corporal adecuado a la edad cronológica. \* Miembro de Carrera del Investigador Científico. CONICET.

ACCIÓN DE LA TETRACICLINA SOBRE EL EFECTO Y RETENCIÓN DEL URANIO EN HUESO. M.S. Guglielmotti, F. Larumbe, A.M. Ubios, R.L. Cabrini. Cát. de Anatomía Patológica. Fac. de Odontología. U.B.A. y Dto. Radiobiología. C.N.E.A. Buenos Aires.

En estudios previos hemos demostrado que el uranio es capaz de inhibir la formación de hueso, tanto en la osificación endocondral (Experiencia 40:474, 1984) como en un modelo de cicatrización ósea (J. Oral Path. 14,565, 1985). Para determinar el grado de formación ósea alcanzado se inyectó clorhidrato de tetraciclina (TC) que actuó impidiendo el efecto inhibitorio del uranio sobre la osteogénesis (Acta Odont. Latinoam. 1:61, 1984). Resultados basados en determinaciones histomorfométricas. Dada la trascendencia de este último hallazgo consideramos importante determinar cuantitativamente el contenido de uranio en el tejido óseo de animales intoxicados con uranio e inyectados con TC. Se utilizaron 40 ratas Wistar de 90g de peso que fueron agrupadas en 4 lotes: I) Control; II) Inyectadas intraperitonealmente (IP) con TC 50 mg/Kg de peso los días 1, 7 y 14; III) Inyectadas IP con 2 mg/Kg de peso de nitrato de uranio (NU); IV) Recibieron el tratamiento de los grupos II y III. Todos los animales se sacrificaron al 17° día de comenzado el experimento. La cuantificación del uranio se efectuó en las tibias previamente calcinadas utilizando un método fluorimétrico en un equipo UA-Scintrex, capaz de

provocar excitación por rayo LASER en presencia de microcantidades de uranio. Los animales inyectados con NU con y sin TC mostraron notables alteraciones histológicas en los riñones. Demostrando un contenido de 0,01 ppm de U en los grupos I y II y 0,590 y 0,604 ppm para los grupos III y IV respectivamente. Estos resultados indicarían que aunque la TC atenúa el proceso inhibitorio de formación ósea producido por el uranio, el depósito de éste se produce igualmente en el tejido óseo.

MODELO EXPERIMENTAL PARA ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS PRODUCIDAS POR ALUMINIO. N.M. Degiorgis, M.E. Itoiz, R.L. Cabrini. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Univ. Buenos Aires y Depto. Radiobiología, Comisión Nac. Energía Atómica.

En los últimos años se ha dado especial interés a la presencia de Al como factor de gran importancia en la patología ósea de enfermos dializados por causa renal. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un modelo experimental utilizando la rata Wistar para posibilitar el estudio de la acción de Al en el tejido óseo. Para ello se ha administrado hidróxido de Al que es un compuesto que permite una acción más prolongada y menos tóxica que los utilizados en otros modelos anteriormente mencionados en la literatura. Se inyectaron intraperitonealmente ratas Wistar de 80g con una solución de compuesto de Al en dosis de 80 mg/Kg de peso, realizándose tres inyecciones semanales durante nueve meses. Durante el tratamiento los animales mostraron signos de disminución del crecimiento, irritabilidad y alteraciones del pelaje. El menor incremento de peso se hizo evidente a partir del tercer mes, llegando a una diferencia del 30% con respecto a los animales controles en el octavo mes. Después del sacrificio se radiografiaron y midieron las tibias y se incluyeron en metacrilato de metilo. En los cortes se detectó la presencia de Al con la reacción histoquímica del Aluminión. Las medidas de la longitud de las tibias mostraron una disminución estadísticamente significativa del 19,5 %. También fue evidente una alteración del crecimiento dentario.

EFFECTO MATERNO EN LA HERENCIA DE LA MASA ÓSEA Y VARIABLES RELACIONADAS EN LA RATA. R.C. Puche, A. Dusso, L. Hinrichsen. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, U.N. Rosario.

Escasos estudios clínicos de diferencias entre mellizos mono y dizigóticos y monozigóticos mono- y dicoriónicos han sugerido que la masa ósea está determinada genéticamente y que factores ambientales tempranos jugarían un papel importante en la determinación de la masa ósea pico. El presente trabajo tiene como objetivo investigar la herencia de la masa ósea en la rata. El modelo experimental empleado fue la evaluación de semejanzas y diferencias entre dos líneas de ratas endocriadas (e y m) y sus cruza recíprocas (e. m y m. e), a los 50 (prepuberres) y 80 (adultos). El fenotipo de masa ósea adulta muestra un neto efecto materno (el fenotipo de cada cruce se asemeja al materno correspondiente). Para machos,  $m = 1,79 - 0,06$  g Ca esquelético,  $e = 1,61 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ),  $m. e = 1,71 \pm 0,07$  y  $e. m = 1,62 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ). Se observó heterosis en el peso corporal de los híbridos, pero no en sus masas óseas. También se observó efecto materno en variables metabólicas relacionadas: por ejemplo: absorción verdadera de calcio, excreción fecal endógena de calcio y tasa de deposición de Ca en el esqueleto ( $m = 60,5 \pm 4,5$  mg de Ca/día/g de Ca esquelético,  $e = 42,4 \pm 2,5$ ,  $m. e = 55,8 \pm 1,7$  y  $e. m = 45,7 \pm 2$ ). El fracaso de experimentos de cross-fostering indica que los efectos maternos se determinan durante el desarrollo fetal. La información obtenida indica que la formación y mantenimiento de la masa ósea se lleva a cabo por una serie de funciones celulares especializadas, probablemente pertenecientes a un solo bloque génico.

1987

EFFECTO DEL GRADO DE CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES EXPERIMENTAL SOBRE EL DESARROLLO DE LA MASA ÓSEA. M.E. Locatto, H.B. Abranzon, M.C. Fernández, D. Caferra, N. Pérez Jimeno, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario,

El objetivo de este trabajo fue investigar en ratas diabéticas por aloxano los efectos del deficiente control metabólico sobre el metabolismo óseo y mineral. Se utilizaron 4 grupos de ratas diabéticas, tratados con 0,5, 1, 2 y 4 U de Insulina/100 g de peso, día por medio, 2 meses. Ningún grupo regularizó la glucemia. Un grupo de animales intactos fue usado como referencia. Se midieron los balances y se analizaron química e histológicamente los fémures. Se evaluó el proceso de maduración y mineralización de la matriz complementando técnicas morfométricas e histoquímicas. Todos los grupos se contrastaron contra el que recibió la menor dosis, que no se diferenció de los pocos animales aloxanizados que lograron sobrevivir sin tratamiento. Para todas las dosis ensayadas, el espesor del cartilago y el de la cortical se correlacionaron con el peso del fémur evidenciando un desarrollo armónico del esqueleto. Con la dosis mas alta se lograron balances positivos de calcio. Para las demás dosis, los balances no difirieron de cero. El tratamiento redujo un 50 % la excreción fecal de P, por lo que los balances mejoraron, superando al de las normales con las dosis más altas. La retención de P se manifestó en la composición química del fémur el que se enriqueció en P e hidroxiprolina; ambas respuestas asociadas a la dosis de Insulina. Los valores de glucemia se correlacionaron en forma inversa con el crecimiento corporal y óseo, con el % de hueso trabecular y la relación matriz inmadura /matriz madura y directamente con la relación Ca/hidroxiprolina. Los resultados indican que la diabetes impide la formación de hueso y matriz en la rata y que estos cambios son prevenidos por tratamiento con Insulina. La correcta maduración y mineralización exige un adecuado control metabólico.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO DE LA MASA ÓSEA DE DOS LÍNEAS ENDOCRIADAS DE RATAS. R.C. Puche, R. Alloatti, S. Ledesma. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, Rosario.

Existe consenso de que una masa ósea normal (o aun aumentada fisiológicamente) es un importante activo metabólico. Datos cuantitativos sobre el crecimiento y desarrollo de la masa ósea pico son escasos en la literatura, en la cual crecimiento y desarrollo suelen ser tratados como remodelación ósea. En este trabajo se estudia el crecimiento y desarrollo del esqueleto axial (AX) y apendicular (AP) de dos líneas endocriadas de ratas (m y e) desde la 3a. a la 27a. semana de vida. Los datos fueron evaluados según la teoría de Parks de

alimentación y crecimiento. La tasa de crecimiento del esqueleto AP fue siempre mayor que la del AX en línea e. En línea m, en cambio, después de la 25a semana, la tasa de crecimiento del AX superó los valores del AP en ratas m. Se observaron diferencias en la relación cenizas/matriz del AP (pero no del AX) de ambas líneas. También se observaron diferencias genéticas en la cinética de mineralización de la matriz AP. Sin embargo, el desarrollo del esqueleto está en fase con el del peso corporal (máximo = 7a. semana de vida). Las medidas absolutas (calcio o matriz esquelética, cenizas, peso seco, volumen) establecieron sin ambigüedad que la línea m tiene mayor masa ósea que la e. Las medidas relativas, en cambio, favorecieron a m (cenizas/matriz, esqueleto AP), a e (relación peso/volumen y % de hueso trabecular en la metafisis, ambas medidas en el fémur) o fueron semejantes en ambas líneas (cenizas/matriz, esqueleto AX). Los resultados enfatizan que los esqueletos AX y AP tienen importantes diferencias metabólicas, determinadas genéticamente.

INTERRELACIONES ENTRE EL CRECIMIENTO CORPORAL; COMPOSICIÓN Y TAMAÑO DEL FÉMUR Y CALCIO/PROTEÍNAS DE LA DIETA DE RECUPERACIÓN, EN RATAS. S. Zeni, M.L. Portela, M.E. de Rio. Depto. de Bromatología y Nutrición Experimental - Facultad de Farmacia y Bioquímica. - BUENOS AIRES.

La malnutrición proteico-calórica constituye el problema nutricional de mayor prevalencia en el mundo, siendo responsable de diversas anomalías en los sobrevivientes. El retardo en el crecimiento se puede asociar con inmadurez esquelética, retardo en el crecimiento de los huesos largos, y en algunos casos diversos grados de raquitismo, siendo escasa la información existente acerca de la influencia de la relación Ca/Proteínas de la dieta sobre la reversión de las anomalías óseas durante la recuperación nutricional. Con objeto de esclarecer algunos de estos aspectos se realizó el siguiente modelo experimental: Ratas Wistar, recién destetadas, recibieron durante 7 días dieta LP (grupo D) y, a continuación se realimentaron hasta los 95 días de edad con una dieta conteniendo 10, 20 ó 30% de proteínas, 0,6% de Ca y 0,4% de P. A los 28, 35, 50, 65 y 95 días se sacrificaron y se determinó: peso corporal, y en fémur: longitud, diámetro, contenido y concentración de Ca y P, materia inorgánica (I) y orgánica (O). Los resultados se compararon entre sí y con los de animales normales de iguales edades alimentados desde el destete con las mismas dietas experimentales (grupo N). Las velocidades de crecimiento compensatorias de los animales D no lograron en ningún caso la normalización del peso corporal; sin embargo el peso, longitud y Calcio total del fémur guardaron relación con el peso corporal mientras que la relación I/O se correlacionó inversamente con la relación Ca/Prot. de la dieta. Estos resultados sugieren que el insuficiente aporte relativo de Ca puede ser el factor limitante de la recuperación nutricional no permitiendo velocidades de crecimiento suficientemente elevadas para normalizar el tamaño corporal, aunque el aporte proteico sea adecuado. \* Financiado con subsidio PID-CONICET 3-01960; \*\* Carrera de Investigador – CONICET

1990

EL. HUESO MAXILAR COMO ÍNDICE DE OSTEOPENIA EN ANIMALES OVARIOTOMIZADOS. M. Guglielmotti, M. Ladizesky, A. Ganapol, R.L. Cabrini. Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas José de San Martín y Cátedra de Anatomía Patológica, Fac. de Odont. UBA.

Los métodos convencionales de estimación de osteopenia se basan especialmente en el estudio de zonas metafisiarias y corticales de huesos largos. Ambos métodos están condicionados por factores propios que pueden dificultar una estimación confiable de la masa ósea. La zona metafisiaria varía constantemente por condiciones nutricias y endócrinas, que a veces se apartan del cuadro óseo general. La cortical, a su vez, puede sufrir modificaciones por causas mecánicas. En este trabajo se utilizaron veinte ratas Wistar de 3 meses, a 10 se les efectuó la Ox, bajo anestesia de inhalación de éter, el resto fue sometido al mismo acto quirúrgico, sin extirparles los ovarios (Sham). Las ratas se sacrificaron a los 2 meses post-cirugía. Se resecaron las mandíbulas, se descalcificaron en EDTA y se procesaron para su posterior inclusión en parafina y coloración con H-E. Se efectuaron cortes orientados en sentido vestibulo-lingual a nivel de la raíz mesial (a) y en el espacio intrarradicular de las raíces laterales (b) del 1er. molar. En los cortes (a) se midió la h y el espesor de la cortical vestibular en dos niveles: 1) en la unión del 1/3 vertical con el 1/2 y 2) en la unión del 1/3 medio con el apical; además se evaluó el % de superficie ósea en formación (F), reabsorción (R) y reposo (Re) de la cortical alveolar. En los cortes (b) se evaluó la DO. Los animales con Ox mostraron un adelgazamiento en la tabla vestibular, tanto en el nivel 1 ( $29 \pm 4$  vs.  $41 \pm 7$ ) ( $p < 0.001$ ) como en el nivel 2 ( $26 \pm 8$  vs.  $40 \pm 5$ ) ( $p < 0.001$ ), sin modificación de la h, y una disminución en la DO ( $0.35 \pm 0.03$  vs.  $0.55 \pm 0.08$ ) ( $p < 0.001$ ) respecto de los Sham. El modelo propuesto permitirá el estudio histomorfométrico de un cuadro activo de osteopenia en la mandíbula, sometida a situaciones que difieren a las del sector metafisiario, que está ligado a otras condiciones generales (crecimiento endocrondal).

MODIFICACIÓN EN LAS PROPIEDADES DEL COLÁGENO ÓSEO ASOCIADO AL GRADO DE GLICOSILACIÓN EN RATAS ALOXANIZADAS Y SU REPERCUSIÓN EN EL TURNOVER ÓSEO. D. Caferra, H. Abranzon, M.C. Fernández, S. Lioi, M. Locatto. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario.

Varias de las complicaciones características de la diabetes mellitus se atribuyen a cambios de tejido conectivo relacionados con el grado de glicosilación del colágeno. Las ratas diabéticas por aloxano tienen mayor masa ósea por unidad de peso que sus controles, como consecuencia de la reducción en el turnover de este tejido, atribuible como hipótesis, a la calidad del colágeno. En este trabajo se investigan las características del colágeno proveniente de la diáfisis de fémures de ratas aloxanizadas y se los compara con las de controles no aloxanizadas de la misma edad. Los resultados indican que el hueso de las ratas diabéticas presenta mayor cantidad de colágeno insoluble (Controles:  $2.54 \pm 0.15$  mg de colágeno/100 mg hueso, Aloxanizadas:  $3.28 \pm 0.3$ ,  $p < 0.05$ ); mayor grado de glicosilación del colágeno (Controles:  $1.2 \pm 0.01$  ugr de 5-OH-metilfurfural/mg de hidroxiprolina, Aloxanizadas:  $1.32 \pm 0.02$ ,  $p < 0.05$ ) y mayor resistencia a la hidrólisis por colagenasa. Se observó una asociación negativa entre el cociente Matriz inmadura/Matriz madura y la glicemia, lo que se interpreta como evidencia adicional que la falta de insulina afecta los procesos relacionados con la maduración de la matriz ósea. Se

concluye que el grado de glicosilación del colágeno óseo condiciona un cambio en sus propiedades que podría explicar la mayor resistencia del tejido óseo a las sollicitaciones fisiológicas.

**CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEOPENIA POR OVARECTOMIA (Ovx) EN RATAS.** M. Ladizesky, A. Ganopol, J. Ferretti, S. Zeni, C. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, UBA, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Medicina, UNR.

La osteopenia inducida por Ovx en ratas puede servir como modelo animal de la osteoporosis post-menopáusica en humanos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar integralmente este modelo mediante parámetros séricos, radiológicos, histológicos, contenido mineral y comportamiento-biomecánica de la tibia. Ratas de 3 meses fueron Ovx o sometidas a operación control, siendo estudiadas dos meses después. Comparadas con los controles, las Ovx presentaron incremento del peso corporal (gr) ( $X \pm ES$ )  $266 \pm 16$  vs.  $220 \pm 6$  ( $p < 0.001$ ) y de la fosfatasa alcalina (UKA)  $50 \pm 6$  vs.  $33 \pm 2$  ( $p < 0.05$ ). Mediciones micrométricas sobre proyecciones radiográficas de la tibia mostraron disminución del espesor cortical diafisario (mm)  $14.5 \pm 0.22$  vs.  $17.4 \pm 0.22$  ( $p < 0.001$ ). Estudios histomorfológicos del área metafisaria revelaron que la Ovx disminuye la densidad ósea en un 60% respecto al grupo control ( $p < 0.001$ ). El peso seco y peso en cenizas, corregidos por masa corporal, fueron menores en Ovx: (mg/100gr)  $1.33 \pm 0.04$  vs.  $1.46 \pm 0.03$  ( $p < 0.025$ ) y  $0.80 \pm 0.03$  vs.  $0.91 \pm 0.03$  ( $p < 0.05$ ) respectivamente. El contenido de Ca en cenizas fue del 30% en Ovx y del 34% en controles ( $p < 0.05$ ). Estudios biomecánicos indicaron en Ovx una tendencia a la disminución en la calidad del tejido óseo. Estos resultados caracterizan un modelo experimental de utilidad en estudios metabólicos y/o farmacológicos que presenta deteriora en la calidad y cantidad de tejido óseo.

1991

**EFFECTO DEL NITRATO DE GALIO (N de GA) SOBRE LA OSTEOPENIA INDUCIDA POR OVARECTOMIA (Ox) EN RATA.** M. Ladizesky, A. Ganopol, M.B. Guglielmotti, S.J. Renou, C. Mautalen y R. Cabrini. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina y Cátedra de Anatomía Patológica. Facultades de Odontología, UBA.

El N de GA ha mostrado ser un agente efectivo en el tratamiento de las hipercalcemias tumorales. Sin embargo los resultados publicados son controvertidos respecto a su acción sobre el hueso. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la capacidad antiosteolítica de dicha droga sobre un método experimental que presente pérdida de masa ósea como la Ox en la rata. Ratas Ox de 3 meses se dividieron en 4 grupos tratados respectivamente con: a) vehículo, b) 2 mg de N de Ga, c) 5 mg de N de Ga y d) 10 mg del compuesto. Las dosis se administraron durante 2 meses y medio a partir de la operación, 3 veces semanales vía i.p.. Resultados: Calcemia: Cinco semanas posiniciación del tratamiento el grupo tratado con 5 mg mostró una disminución de la calcemia respecto al grupo control ( $X \pm ES$  mg %) ( $9.4 \pm 0.1$  vs.  $10.1 \pm 0.2$   $p < 0.02$ ). Esta disminución se mantuvo hasta la finalización del tratamiento. El grupo tratado con 1 mg no mostró diferencias significativas. F.A.: La fosfatasa alcalina (FA) utilizada como parámetro de formación ósea mostró una disminución significativa y constante respecto al control para todas las dosis y durante todo el tratamiento. Por ejemplo después de semanas los valores encontrados fueron (UKA): control:  $44 \pm 3$ , 1 mg:  $34 \pm 3$ ,  $p < 0.025$ ; 5mg:  $32 \pm 3$ ,  $p < 0.01$ ; 10mg:  $25 \pm 3$ ,  $p < 0.0005$ . La relación entre el contenido mineral y la cantidad de Ca en cenizas (mg/100g de masa corporal en hueso largo) disminuyó significativamente en el grupo tratado con 5 mg de N de GA:  $41.3 \pm 1.3$  vs. Control:  $45.8 \pm 1.3$ ,  $p < 0.0125$ . El espesor cortical tibial mostró un leve incremento no significativo en los animales tratados con 1 y 5 mg. Dosis tóxicas: Las dosis de 10 mg resultaron tóxicas ya que produjeron una hipercalcemia significativa a partir de la 5ta. semana de tratamiento comparadas con el grupo control ( $11.3 \pm 0.5$  vs.  $10.1 \pm 0.2$ ,  $p < 0.025$ ). Tal disminución fue paralela a un afinamiento del espesor de la cortical tibial,  $p < 0.02$ , lo que corroboraría una pérdida de la masa ósea. Conclusiones: 1) El N de Ga, a dosis moderadas provoca un efecto hipocalcemiante acompañado de una paralela disminución de la F.A. indicando que estas dosis de n de GA provocarían una disminución del turn-over óseo. 2) Con respecto al hueso metafisario se observa una disminución de formación de trabéculas directrices lo que indica una detención en la osteogénesis sistémica en la rata. 3) Estos resultados deberán completarse con diferentes estudios a nivel óseo lo que permitirá dar un panorama integral respecto a la utilidad del N de GA como agente terapéutico en la osteopenia.

1993

**EFFECTO ANABÓLICO DE LA PROSTAGLANDINA-E2 (PGE2) SOBRE LA MODELACIÓN ÓSEA EN EL FÉMUR DE RATA OVARECTOMIZADA. ESTUDIO DENSITO MÉTRICO (DEXA), HISTOMORFOMÉTRICO Y BIOMECÁNICO.** R. Capozza, J.L. Ferretti, G. Cointy, J.R. Zanchetta, H.Z. Ke, Q.Q. Zeng, W.S.S. Jee. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET, UNR), Rosario, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Bs. As., y Radiobiological Division, University of Utah, Salt Lake City (Utah, USA).

La PGE2 ha sido propuesta como un mediador de la acción anabólica de diversas hormonas y drogas osteoactivas. Este trabajo describe sus efectos protectores in vivo a las dosis de 1 o 6 mg/kg/d se en ratas, administrada por 3 meses tras ovariectomía (OX) peripuberal. La OX redujo la resistencia diafisaria femoral a la fractura ( $p < 0.001$ ) por afectar la calidad mecánica del material óseo ( $p < 0.001$ ) respecto del control intacto, sin provocar cambios geométricos importantes. La PGE2 evitó el debilitamiento óseo inducido por la OX, aumentando además por sobre lo normal la resistencia diafisaria a la deformación a la dosis mayor ( $p < 0.001$ ). Este efecto se correlacionó con un aumento también supernormal, dosis-dependiente, del área (A) y del momento de inercia (Ix) de la sección transversal diafisaria ( $p < 0.001$ ), que correspondió histomorfológicamente a una mayor aposición ósea perióstica y endóstica no acoplada (modelación ósea). Valores similares del Índice Arquitectónico [(SQRT Ix)/A] para los 4 grupos indicaron una disposición espacial normalmente orientada del material óseo neoformado en

los tratados. La PGE2 aumentó mucho el contenido mineral óseo, con patrón dosis-respuesta ( $p < 0.001$  para ambas dosis), pero este efecto se correlacionó con la mejora inducida en las propiedades geométricas ( $r = 0.587$ ,  $p < 0.001$ ), por lo que se lo asume espúreo. La densidad mineral ósea volumétrica (BMC / volumen óseo determinado microscópicamente), aumentó levemente con ambas dosis, de todos modos ( $p < 0.05$  y  $p < 0.01$ ), pero este efecto contrastó con el mantenimiento de las propiedades mecánicas del material óseo en el nivel OX o incluso por debajo de éste (módulo de elasticidad,  $p < 0.001$ ). Esta aparente paradoja es congruente con el aumento histomorfométrico de la porosidad cortical (de 0 a 14%,  $p < 0.05$ ), lo que indica la participación negativa de ciertos componentes microestructurales en la determinación de los efectos, en general favorables, de la PGE2 en el modelo estudiado. Estos resultados permiten proponer que la PGE2 indujo una modificación del setpoint del mecanismo retroalimentado mecanostático que regula la modelación ósea en función de la deformabilidad diafisaria (Bone 14:265,1993), de la que resultaría una inusual acumulación de material óseo, de porosidad aumentada pero bien distribuido en el espacio, con balance biomecánico favorable para el hueso integrado como órgano.

1995

DIFERENCIAS EN LA RECUPERACIÓN DE LA CALIDAD MATERIAL, LA MASA ÓSEA Y LAS PROPIEDADES ARQUITECTÓNICAS DEL FÉMUR DE RATA LUEGO DE UNA RESTRICCIÓN PROTEICA SEVERA TRAS EL DESTETE. M.D. Meta, R.M. Alippi, R. Capozza, J.L. Ferretti, C.E.Bozzini. Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, UBA, Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM), y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Medicina, UNR, Rosario.

En trabajos anteriores habíamos demostrado que una restricción proteica temprana reduce la masa y las propiedades mecánicas del fémur de rata, sin alterar la calidad del tejido cortical. Estudiamos ahora la recuperación en 35 ratas (sacrificadas 5 cada 10 días) alimentadas con dieta con 20% de proteínas por 60 días luego de recibir una dieta aprotéica isocalórica durante los 10 días subsiguientes al destete, respecto de 40 controles simultáneas. La restricción detuvo el crecimiento longitudinal del cuerpo, la cola y los huesos (fémur y mandíbula), y la mejora natural de calidad mecánica (densidad mineral volumétrica tomográfica, vCtBMD), la masa y la arquitectura (área y momento de inercia -CSMI- de la sección tomográfica escaneada por pQCT, respectivamente) del material cortical diafisario. Los parámetros de crecimiento se recuperaron totalmente a los 60 días, pero los indicadores de eficiencia arquitectónica y biomecánica ósea lo hicieron en forma independiente. La vCtBMD y el área cortical se recuperaron ya al término de los primeros 30 días post-restricción. Sin embargo, el CSMI y un índice tomográfico no-invasivo de resistencia mecánica femoral a la flexión (BSI), permanecieron siempre por debajo del control (-10 a -40%,  $p < 0,05$  a  $p < 0,001$ ), conservando la diferencia provocada por la restricción, pese a la recuperación de los demás parámetros. Se interpreta que la restricción detuvo el crecimiento, reduciendo la calidad del material cortical, aunque no alterando en esa instancia la adecuación de la masa ni la arquitectura ósea al porte del peso corporal de los animales. Pero la evolución de esos parámetros post-restricción no acompañó la recuperación del crecimiento, resultando de esa falta de compensación una competencia mecánica inadecuada del esqueleto. Es llamativo que este fenómeno haya estado determinado por una inadecuada distribución arquitectónica del material cortical, antes que por un déficit cuali o cuantitativo del mismo. Esto indicaría que la restricción redujo sólo transitoriamente la calidad y la masa ósea cortical, pero afectó la capacidad del mecanostato para la adecuación modelatoria de la arquitectura ósea al porte de la biomasa en forma aparentemente irrecuperable.

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO DE LA DIETA SOBRE EL TAMAÑO CORPORAL Y LA COMPOSICIÓN ÓSEA, DURANTE LA RECUPERACIÓN NUTRICIONAL, EN RATAS. P. Rodríguez, S.M. Friedman, P. Boyer, M.L. de Portela. Cátedras de Bioquímica y de Fisiología, Facultad de Odontología (UBA) & Cátedra de Nutrición\*, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Buenos Aires, ARGENTINA.

Ratas hembra ( $n = 46$ ), Wistar, al destete, se deplecionaron con dieta libre de proteínas hasta un Peso/Edad (P/E) Z-score de  $-2.68 \pm 0.53$  (desnutridas). Se dividieron en 6 grupos y cada uno recibió, durante 13 días (tf), una de 6 dietas con una relación proteínas/energía 30% y Calcio (Ca) (g/100g): 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 y 1.2 (grupos Ca.0, Ca.2, Ca.4, Ca.6, Ca.9 y Ca.1.2, respectivamente). Se pesaron y midieron cada 3 días, evaluando el impacto de la dieta sobre el tamaño corporal, mediante el seguimiento del Peso/Edad (P/E), Talla/Edad (T/E) y Peso/Talla (P/T) Z-score. A tf se determinó en fémur: peso, longitud (LF), Ca (espectrofotometría de absorción atómica) y Fósforo (método de Gomori). T/E Z-score estuvo dentro de rangos normales en todo el periodo experimental y en todos los grupos. El P/E Z-score no se normalizó en ningún caso y el P/T Z-score sólo con Ca.6. LF no mostró diferencias significativas entre los grupos; el Ca total fue significativamente inferior en Ca.0 y su % se incrementó, respecto a Ca.0, en Ca.2 con  $p < 0.05$  y en el resto de los grupos con  $p < 0.001$ ; la relación Calcio/Fósforo no mostró diferencias significativas entre los grupos. Estos resultados evidencian que el contenido de Ca de la dieta, en la primera fase de la recuperación nutricional, no afecta significativamente el crecimiento longitudinal, a expensas de la protección de la composición ósea.

1996

HISTOMORFOMETRÍA FEMORAL EN RATONES SELECCIONADOS POR CONFORMACIÓN CORPORAL.

D. Mana, E. Roggero, R. Di Masso, M.T. Font, L. Hinrichsen, Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, UNR

El esqueleto de los roedores es fuente de considerable variancia genética, y por ello es posible obtener, por selección, modelos animales que permitan definir experimentalmente los mecanismos genéticos involucrados en su regulación. En este trabajo analizamos algunas variables histomorfométricas del fémur de ratón púber, en los

genotipos obtenidos por selección divergente por *conformación corporal* a favor (Cbi+, Cbi-) o en contra (Cbi/L, Cbi/C) de la correlación fenotípica entre peso corporal y longitud caudal. Seis machos y 6 hembras de las cuatro líneas de selección y de la línea testigo no seleccionada (Cbi) se sacrificaron a los 42 días de edad. Se extrajo el fémur izquierdo, se midió su longitud con un calibre, se fijó y decalcificó con Bouin y se incluyó en parafina. Se prepararon cortes transversales de la zona media de la diáfisis y cortes sagitales de la epífisis del trocánter mayor, y se colorearon con H&E. Con un analizador de imágenes se midieron la altura del cartílago de crecimiento y las áreas total y medular de la diáfisis de cada fémur. Se calcularon la altura relativa de la placa epifisiaria (ARPE) (longitud de la placa por unidad de longitud del fémur) y el índice espesor cortical (IEC) (área cortical por unidad de área de la diáfisis), que estiman la capacidad de crecimiento y la densidad ósea, respectivamente. Los datos se evaluaron con un análisis de la variancia a dos criterios de clasificación.

Las líneas difirieron significativamente en largo femoral ( $p < 0.001$ ), una variable no seleccionada pero estrechamente asociada al criterio selectivo. Los genotipos Cbi+ ( $\pm$ ES) ( $14.6 \pm 0.1$  mm), /L ( $14.6 \pm 0.1$ ) y /C ( $14.1 \pm 0.1$ ) tuvieron fémures más largos que Cbi ( $13.4 \pm 0.1$ ) mientras que los de Cbi- ( $13.0 \pm 0.1$ ) fueron más cortos. El análisis de ARPE mostró efectos significativos de genotipo ( $p < 0.001$ ). Cbi+ ( $0.45 \pm 0.03$ ) y Cbi- ( $0.19 \pm 0.02$ ) se diferenciaron entre sí y de Cbi ( $0.30 \pm 0.03$ ); /L ( $0.26 \pm 0.03$ ) y /C ( $0.25 \pm 0.03$ ) tuvieron ARPE similares a los de la línea testigo y no difirieron significativamente de Cbi-. IEC fue significativamente más pequeño en /L ( $37.4 \pm 2.9$ ) que en /C ( $54.8 \pm 2.4$ ), Cbi ( $53.6 \pm 4.0$ ), Cbi+ ( $51.7 \pm 2.9$ ) y Cbi- ( $47.2 \pm 2.8$ ) ( $p < 0.001$ ). En general, no se observaron diferencias significativas entre sexos en las variables histomorfométricas estudiadas. Los animales seleccionados para ser armónicamente grandes (Cbi+) o pequeños (Cbi-) modificaron su capacidad de crecimiento pero no la masa femoral corregida por tamaño (IEC). Por ejemplo, los ratones de la selección antagonista variaron la densidad ósea, probablemente como resultado de una demanda biomecánica diferente, ya que el esqueleto de /L, de peso corporal bajo, debe sustentar una biomasa comparativamente pequeña. Un modelo animal de estas características será útil para el estudio de los loci involucrados en la regulación de la masa ósea.

1998

GROWTH FACTORS STIMULATE CRUCIAL CELL CYCLE EVENTS VIA SEPARATE SIGNALLING MECHANISMS IN CULTURED MAMMALIAN CELLS. M. Sauane, M.B. Cadenas, M. Barrio, F. Rogers, D. Fernig, P.S. Rudland, L. Jimenez de Asua. Molecular Signalling Laboratory, Trumor Biology Laboratory, Instituto de Investigaciones Bioquímicas "Fundación Campomar", Buenos Aires, Argentina and Molecular Medicine Group, School of Biological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom.

Mammalian cell proliferation is a highly coordinated process. Mitogens cause its induction acting via a myriad of transduction signalling mechanisms and crucial molecular processes leading to the onset of DNA replication and division. Leukemia inhibitory factor (LIF) and Oncostatin M (OSM) belongs to a closely related family of cytokines. Among various stimulating properties, LIF causes important dependent proliferative and differentiation processes, including growth of embryonic pluripotent stem cells, implantation of mammalian embryos and neuronal differentiation. (1) LIF, OSM as well as Prostaglandin F2 alpha (PGF2a) are mitogens for cultured confluent resting Swiss 3T3 cells and they thus stimulates the initiation of DNA replication and cell division in these cultures (1). LIF or OSM induction of these cells to enter into S phase neither requires activation of protein kinase C (PKC) nor isoprenylation of some important signalling proteins. Indeed pretreatment of confluent resting cells with either bisindolylmaleimide (GF, 100mM) a specific inhibitor of PKC activity or 12 tetradecanoyl-13-phorbolacetate (TPA, 800 mM) which down modulates PKC, does not prevent either LIF or OSM-induced cellular entry into S phase. Also addition of lovastatin LOV (1 to 80mM), which prevents mevalonic acid synthesis and its conversion in isoprenyl derivatives (involved in isoprenylation of G and RAS signalling molecules) does not inhibit LIF or OSM-induced DNA synthesis. In contrast, inhibition of PKC and/or G proteins or RAS dependent signalling processes, abolishes the PGF2a-triggered induction of DNA synthesis in these cells. Immunofluorescence studies reveal LIF or OSM stimulation caused a rapid, 15 min cytoplasmic to nuclear translocation of the STAT1 transcriptional factor but PGF2a failed to do so. Thus, it appears that LIF and OSM differ from PGF2a in their triggering of early signalling events. Northern and Western Blot analysis of cyclin D1 mRNA's and protein, (which is implicated in the action of most mitogens), reveal that only PGF2a-caused (after 7 to 9 hs) a 15 fold increase in the levels of cyclin D1 mRNA and protein which declined after 11 hs. In contrast, LIF stimulation did not increase cyclin D1 or cyclin D2 levels. These results strongly suggest that in fully differentiated cells some mitogens act via cyclin D1-dependent mechanisms to initiate DNA replication, whilst mitogens like LIF act via hitherto as yet undiscovered processes which may bear resemblance to those present in pluripotential stem cells in the embryo. The molecular implications of such findings will be discussed. (1) Schere Levy, C.P., Sauane, M Rudland, P.S and Jimenez de Asua, , Biochem.Biophys. Res Comm, 236, 814-818 (1997). This work was supported by grants from the Cancer and Polio Research Fund and the Association for Cancer Research, Scotland, UK awarded to PSR and LJdeA respectively.

EFFECTO DE LA PREÑEZ Y LA LACTANCIA SOBRE LOS CAMBIOS ESQUELÉTICOS EN LA RATA. S.N. Zeni, S. Di Gregorio, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Durante el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de Ca materno por el feto en desarrollo y la producción de leche diaria. En ambos procesos se produce un aumento en el recambio óseo que produce pérdida de hueso, especialmente del trabecular. En estos casos el Ca aportado por la dieta jugaría un rol importante en la reabsorción mineral y en su recuperación posterior. Una dieta con bajo nivel de Ca junto a la presencia de embarazos sucesivos podría dar lugar a osteopenia y aún osteoporosis materna, así como alteración en el peso y esqueleto del recién nacido. En base a lo expuesto hemos realizado el presente estudio experimental en ratas adultas Sprague-Dawley para evaluar si un densitómetro de doble haz como el Lunar DPX provisto de un software especial para pequeños animales es lo suficientemente sensible como para determinar los mínimos cambios en la densidad mineral ósea (DMO) que se producirían durante el embarazo y la lactancia. Paralelamente se estudió a un grupo de animales no preñados con el objeto de determinar si tales cambios eran aleatorios o se

producían por dichos estados fisiológicos. Utilizando una dieta comercial "ad libitum" se evaluaron al tiempo inicial (inicial), 21 días (posparto) y 44 días (postdestete) el contenido mineral óseo total (CMO) y la DMO en esqueleto total, tibia, fémur y columna lumbar (L2-L5).

	Inicial	Posparto	Postdestete
DMO(mg/cm <sup>2</sup> )	0.270±0.005	0.280±0.004 (1)	0.268±0.005 (1,2)
CMO (mg)	9.81±0.58	11.65±0.37 (1)	11.16±0.79 (1)
Área (cm <sup>2</sup> )	36.21±1.47	41.5±1.12 (1)	41.5±2.3 (1)
Tejido	275±12	363±12 (1)	329±15 (1,2)
DMO L2-L5	0.264±0.002	0.293±0.009 (1)	0.260±0.018
DMO fémur	0.327±0.0019	0.348±0.005 (1)	0.313±0.011 (2)
DMO Tibia	0.266±0.003	0.268±0.003	0.261±0.006 (1)
(1) y (2) p<0.0	respecto del	Valor inicial y post	parto, respect.

Cuando se compararon estos resultados con el de los animales no preñados se observó que si bien se partía de un valor inicial similar, al final de la experiencia los valores de densitometría y CMO fueron significativamente mayores en los animales no preñados. Si bien la preñez no afectaría dichos parámetros, la lactancia produce cambios que alcanzan hasta un 12% en el CMO.

EFFECTO DE LA SELECCIÓN POR CONFORMACIÓN CORPORAL EN LA MORFOMETRÍA Y EL CONTENIDO DE CALCIO FEMORAL DE RATONES DE LA COLONIA CBI. L. Hinrichsen, D. Mana, E. Roggero, M.T. Font. Instituto de Genética Experimental, Fac. de Cs. Médicas, UNR. Rosario.

La selección divergente por conformación corporal en ratones de la colonia CBI permitió obtener cuatro líneas de ratones que se diferencian tanto en su peso corporal como en la longitud del esqueleto (selección agonística, CBI+: peso alto, cola larga; CBI-: peso bajo, cola corta; selección antagónica, CBI/C: peso alto, cola corta- CBI/L- peso bajo, cola larga). Esta respuesta a la selección produjo, también, Cambios en variables femorales no seleccionadas, estrechamente asociadas al criterio selectivo, cuyo estudio permitirá analizar los factores genéticos que influyen sobre la masa ósea. Se utilizaron 10 machos y 10 hembras de 42 días de edad de las 4 líneas seleccionadas y de la testigo no seleccionada (CBI). Se midieron el peso corporal, la longitud del tronco y la longitud caudal. Se determinaron la longitud (LF), el peso seco (PF) y el contenido de Ca (CaF) del fémur derecho mientras que en el izquierdo, en cortes histológicos transversales de la zona media de la diáfisis se midieron las áreas diafisarias total y medular, utilizando un analizador de imágenes. El índice de espesor cortical (IEC), que estima la densidad ósea, se calculó como área cortical por unidad de área de la diáfisis. Las diferencias entre líneas se estudiaron con un análisis de la variancia a dos criterios de clasificación o con el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, según correspondiera. Todas las variables analizadas mostraron diferencias atribuibles al genotipo (p<0.001). Aunque se observó dimorfismo sexual en algunos caracteres, ambos sexos se comportaron de manera similar. La línea control, CBI, tuvo LF (X±ES): 13.7±0.2 mm, PF: 37.5±1.5 mg, CaF: 18.2±0.4 % e IEC: 46.3±4.2 %. CBI+ y CBI-, seleccionadas para ser armónicamente grande o pequeña, difirieron en LF (1 4.3±0.2; 13.1±0.1), PF (51.4±17; 34.0±1.0), CaF (1 8.3±0.7; 16.3±0.6) pero no en IEC (50.3±4.2; 49.4±3.3). Los genotipos CBI/C y /L, seleccionados en contra de la asociación fisiológica entre peso corporal y longitud caudal, presentaron LF similares (14.6±0.3; 14.4±0.2) y distintos PF (53.3±2.8; 40.0±2.6), CaF (18.7±0.9; 15.7±0.3) e IEC (52.9±4; 37.7±1.7). Los resultados indican que factores genéticos independientes regularían la masa y la densidad ósea, ya que se observaron diferencias en masa y no en densidad ósea (CBI+ vs. CBI-), así como diferencias en masa y densidad ósea (CBI/C vs. CBI/L). El nivel de mineralización del fémur, estimado por la proporción de Ca, estaría, en este modelo, asociado a peso corporal.

1999

CONTROL DE LA MUERTE DE CÉLULAS ÓSEAS: NUEVAS OPORTUNIDADES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. T. Bellido. Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, and Center for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas, USA.

La integridad anatómica de] esqueleto y la homeostasis ósea son mantenidas gracias al proceso de remodelado óseo. Con ese fin, hueso viejo o defectuoso es digerido y reemplazado por hueso nuevo continuamente durante la vida adulta. La osteoporosis es el resultado de un remodelado óseo deficiente, debido a que la cantidad de hueso digerida por los osteoclastos es mayor que la cantidad de hueso formada por los osteoblastos. La actividad de las células óseas depende del número de dichas células presente en los sitios de remodelado. En base a este concepto, las terapias tradicionales para osteoporosis han intentado desplazar el balance en favor de la formación ósea disminuyendo el número de osteoclastos presente en los sitios de remodelado o aumentando la formación de osteoblastos. Debido a que el desarrollo de osteoblastos y osteoclastos a partir de sus precursores dependen uno del otro, terapias tendientes a disminuir el número de osteoclastos también disminuyen el número de osteoblastos y viceversa. Experimentos recientes indican que el número de células óseas depende no solo de la frecuencia de división y diferenciación de las células precursoras en la médula ósea, sino también de la frecuencia de muerte por apoptosis de las células óseas presentes en los sitios de remodelado. Nueva alternativas terapéuticas ha surgido recientemente basadas en aumentar la velocidad de formación de hueso inhibiendo la apoptosis de los osteoblastos. Específicamente, la hormona paratiroidea aumenta la densidad ósea vía inhibición de apoptosis de osteoblastos sin afectar la generación de nuevos osteoblastos, vía la generación de señales que dependen de cAMP. Además, los agentes antiresorptivos bisfosfonatos, y estrógenos inhiben in vitro e in vivo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos inducida por exceso de glucocorticoides o pérdida de hormonas sexuales, respectivamente. El mecanismo de acción de bisfosfonatos depende de señales intercelulares transmitidas vía gap Junctions, mientras que el mecanismo de acción de estrógenos es ejercido vía efectos rápidos que requieren la presencia de receptores de estrógenos localizados en



la membrana plasmática. Los efectos anti-apoptóticos de ambos agentes convergen en la activación de ERKs (extracelular signal-regulated kinases), kinasas con propiedades anti-apoptóticas. En conclusión, inhibición de la velocidad de apoptosis de células del linaje osteoblastico da como resultado aumento en la capacidad de formación de hueso por los osteoblastos y preservación de la función mecanosensora de los osteocitos. Ambos efectos disminuyen el riesgo de fracturas óseas.

EFFECTO DE LA EDAD Y DEL GENOTIPO SOBRE LA MORFOMETRÍA FEMORAL EN RATONES CBI. E. van Brussel, L. Hinrichsen, M.T. Font. Instituto de Genética Experimental, Fac. Cs. Médicas, U.N.R. Rosario.

Existe evidencia de que la masa ósea máxima se encuentra bajo control genético, sin embargo hay pocos estudios que analicen su evolución desde edades tempranas hasta la madurez. En este trabajo analizamos las características morfométricas del fémur en diferentes edades, en líneas de ratones que presentan relaciones biomasa/esqueleto diferentes por efecto de la selección. Se utilizaron 10 machos y 10 hembras de las líneas CBI+ (armónicamente grande), CBI- (pequeña), CBI/L (longilínea), CBI/C (compacta) y CBI (control no seleccionado), que se sacrificaron a los 21, 42, 63 y 120 días de edad. Se extirparon y disecaron ambos fémures y se midió su longitud con un calibre. El fémur derecho se deshidrató para determinar su peso y el izquierdo se procesó para medir, en la zona media del cilindro diafisario, el área diafisaria total ( $A_T$ ) y medular, con un analizador de imágenes. El índice de espesor cortical (IEC), que estima la densidad ósea, se calculó como área cortical por unidad de área de la diáfisis. Las diferencias entre líneas se evaluaron con un ANOVA que permitió estimar el efecto de genotipo, edad y sexo en cada variable medida. Las líneas difirieron significativamente en longitud y peso femoral en el lapso de edades estudiado ( $p < 0.001$ ). En peso se observó también un efecto de sexo que sugiere que cada grupo genotípico aumenta su masa femoral con una velocidad distinta.  $A_T$  mostró efecto del genotipo en todas las edades ( $p < 0.001$ ); en general, el valor máximo se alcanzó entre los 42 y 63 días, y se mantuvo (excepto en CBI/C) hasta los 120 días. CBI+ tuvo un  $A_T$  mayor que CBI- y ambas se diferenciaron de CBI. CBI/C difirió de CBI/L y CBI, y presentó, hasta los 63 días, el  $A_T$  más grande. Las líneas difirieron en el IEC en todas las edades ( $p < 0.001$ ). IEC tuvo un valor mínimo a los 21 días y, en general, alcanzó su valor máximo a los 42 días. Los animales CBI/L tuvieron los valores más bajos mientras que los ratones CBI/C fueron los de mayor IEC. No se observaron diferencias entre sexos en esta variable. Se encontraron diferencias morfo e histomorfométricas notables en líneas de ratones fenotípicamente normales. Estas diferencias, que se observan desde el destete (21 días) hasta que se completa la maduración del esqueleto (120 días), son de naturaleza genética ya que factores ambientales que pueden afectar el esqueleto fueron similares en todas las líneas en el tiempo en que se desarrolló el estudio. Las diferencias pueden estar asociadas, en parte, a diferencias en tamaño corporal (estimado por el peso corporal) como se ha descrito en otros modelos experimentales y en humanos.

CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DURANTE LA PREÑEZ Y LA LACTANCIA EN RATAS ALIMENTADAS CON DIFERENTE CONTENIDO DE CALCIO EN LA DIETA. S. Zeni, S. Di Gregorio, A. Weisstaub M.L. Portela, C. Mautalen. Sec. Osteopatías Médicas. Hosp. de Clínicas, Fac. de Medicina y Depto de Bromatología y Nutrición Experimental, Fac. de Farmacia, UBA.

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios en el contenido mineral óseo (CMO) y en la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total y de diferentes áreas del mismo en ratas durante la preñez y la lactancia. Ratas Wistar adultas (aprox. 6 meses y 270 g de peso) fueron divididas en 4 grupos de 8 animales cada uno. Se alimentaron con una única dieta: dieta stock (Ca 0.9%) y 3 dietas sintéticas que únicamente variaban en el contenido de calcio (bajo: 0.14%; normal: 0.6% y alto: 0.9%). EL CMO (mg) y la DMO ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) se midieron por DXA (Lunar DPX) "in vivo" en un modo de alta resolución a los tiempos iniciales, al parto (aprox. 21 días) y al destete (aprox. 44 días). Los resultados fueron los siguientes:

Dietas:		Stock	Ca bajo	Ca normal	Ca alto
Mediciones					
CMO	Inicial	15.4±1.0	14.4±0.7	15.8±0.4	14.7±1.0
	Parto	15.9±0.4	15.5±0.7	15.7±0.5	14.7±1.8
	Destete	14.8±1.0	14.5±0.5	16.2±0.7	12.9±1.3
DMO Total	Inicial	282±1	275±4	276±1	274±1
	Parto	283±4	280±3	275±1	272±5
	Destete	273±2	270±4	274±3	273±7
DMO Tibia	Inicial	282±5	283±5	284±5	285±6
	Parto	278±4	274±8 <sup>a</sup>	276±4	278±7
	Destete	271±3 <sup>a,b</sup>	257±4 <sup>*,a,b</sup>	270±3 <sup>a</sup>	264±7 <sup>a,b</sup>
DMO Columna	Inicial	272±5	266±8	263±2	264±4
	Parto	260±4	261±9	257±3	257±8
	Destete	239±7 <sup>a,b</sup>	213±2 <sup>a,b</sup>	231±2 <sup>a,b</sup>	234±5 <sup>a,b</sup>

\*:  $p < 0.05$  comparada con los otros dos grupos; a,b  $p < 0.05$  comparada con el valor inicial y posparto, respectivamente. Estos resultados indicarían que la preñez y la lactancia no afectan significativamente el CMO y la DMO del esqueleto total aún en aquellos animales alimentados con niveles deficientes de Ca. Sin embargo, la DMO disminuye en la columna lumbar y la tibia proximal. Los animales alimentados con la dieta deficiente en Ca mostraron la mayor y más significativa disminución en ambos sectores.

2000

IMPACTO DE LA HIPERGLUCEMIA E HIPERFOSFATURA DE RATAS CRÓNICAMENTE DIABÉTICAS POR ALOXANO, SOBRE LA COMPOSICIÓN DEL MINERAL Y LA MATRIZ ÓSEA. M.E. Locatto, V. Di Loreto, H.

Moreno, D. Caferri, M.C. Fernández, J. Dristas, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, U.N. Rosario y Dpto. de Geología, U.N. del Sur. Rosario, Santa Fe, Argentina.

La diabetes experimental inducida por aloxano cursa con hiperfosfatúria y severa hiperglicemia. El objetivo del presente trabajo es investigar la influencia de estas variables sobre la masa ósea. Como modelo experimental se usaron ratas macho, línea HM/Fm, sublínea "m" inyectadas con aloxano "22 mg/100 g de peso, por vía intraperitoneal) inmediatamente después del destete. No recibieron tratamiento alguno. Al cabo de 90 días se seleccionaron 12 ratas cuyas glicemias fueron superiores a 500mg/dL. Como controles se usaron ratas del mismo sexo y edad. Luego de aislar el esqueleto apendicular por digestión con papaína, se registró el peso seco. Por incineración a 500° C se obtuvo el peso de las cenizas. Por diferencia se obtuvo el peso de la matriz. Sobre una alícuota de cenizas se midieron calcio y fosfato. En otro grupo de ratas diabéticas y controles, alojadas en jaulas metabólicas, se realizaron las mediciones correspondientes para estimar los balances de fosfato. Al final de este experimento los animales fueron sacrificados, se extrajeron ambos fémures en los que se evaluó el grado de glicosilación del colágeno y características del mineral por análisis cristalográfico. Al cabo de 90 días las ratas diabéticas presentaron reducción significativa de la matriz ósea y del mineral. Respecto de los controles, el impacto fue inferior en la matriz, atribuible a la resistencia del colágeno glicosilado a las sollicitaciones enzimáticas. Estas modificaciones se tradujeron en una reducción de la relación cenizas/matriz (Controles: 1.92±0.15, Diabéticas: 1.04±0.13, p<0.01). El análisis de las cenizas mostró aumento de la relación Ca/P (C: 0.98±0.07, D: 1.26±0.08, p<0.05) atribuido a la pérdida urinaria de fosfato que condicionan balances negativos de este anión (C: 15.7±2.7 mg/d/100 g, D: -8.7±1.2, p<0.01). Estos resultados fueron confirmados por el análisis cristalográfico del mineral que reveló la presencia de una mezcla de apatita y whitlockita (apatita pobre en fosfato). En los diabéticos la whitlockita está en mayor proporción que en los controles. Se concluye que la hiperglicemia severa y la hiperfosfatúria de la rata diabética por aloxano modifica sustancialmente la estructura de la matriz y del material óseo.

DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ESPONTÁNEA (EPE) EN LA RATA. M.F. García, H.S. Moreno, R.C. Puche. Cátedra de Endodoncia (Facultad de Odontología) y Laboratorio de Biología Ósea (Facultad de Ciencias Médicas de Rosario).

Se ha estudiado el desarrollo de la enfermedad periodontal (EPE) espontánea en una serie de 44 ratas macho de 2 a 15 semanas de edad, de línea IIM/Fm, sublínea "m". El objetivo de este trabajo fue definir un modelo experimental adecuado para estudios de terapéutica. Los animales se sacrificaron por sobreexposición al éter. Las hemimandíbulas se disecaron, descarnaron y tiñeron con azul de metileno. Se radiografiaron y se obtuvieron las imágenes correspondientes, para su evaluación con un programa de análisis de imágenes digitales. La EPE se definió en base a los siguientes criterios: a) edad de aparición de áreas de reabsorción, b) número de áreas (interproximales e interradiculares), c) tamaño de éstas, d) densidad mineral (DMO) de las áreas y su relación con la del hueso periodontal sin patología, e) medición del hueso periodontal de soporte mediante la relación de las distancias: (ápice-piso del defecto óseo) × 100 / (ápice-límite amelocementario) y f) la distancia entre el límite amelocementario y la cresta ósea alveolar (LAC-COA), medida sobre las caras libres de cada molar. Con los criterios a-d), EPE se inicia después del destete (3a. semana), llega a un máximo a la 5a.-6a. semana, permaneciendo constante hasta la 15a. semana. La DMO exhibe una disminución constante siguiendo una función exponencial negativa como consecuencia de la modelación de la mandíbula (el volumen entre la 2ª. y 15ª. semana se multiplica x9 mientras que el peso se multiplica x5). Por unidad de área de proyección la DMO del hueso periodontal sano se reduce un 80% de la DMO inicial, con una vida media de 2.9 semanas. A la 15ª. semana las áreas en reabsorción pierden el 58% del valor del hueso sano. La vida media del hueso en reabsorción es de 0.8 semanas. A la 15ª. semana las áreas de reabsorción suman el 17% del hueso periodontal total. Las variables e y f se deben emplear en el estudio de la EPE en ratas que hayan completado el proceso de erupción activa de sus molares. La distancia LAC-COA es mayor, para cada molar, en la cara lingual que en la vestibular y aumenta con la edad. En la medición del hueso periodontal de soporte se combinan tres fenómenos: a) la erupción activa que se evalúa clínica o radiográficamente y se produce entre la 2ª. y 5ª. semanas de edad; b) la erupción pasiva que ocurre fisiológicamente cuando los molares entran en oclusión y compensa la atrición provocada por la masticación, depositando cemento por aposición en sus ápices y c) la enfermedad periodontal. La magnitud del hueso periodontal de soporte (criterio e) muestra una curva bifásica para los tres molares: se observa que tanto en la cara mesial como en la distal de cada molar hay una disminución del soporte óseo entre la 3ª. y 8ª. semana y un aumento progresivo ulterior. Se concluye que las variables que miden EPE propiamente dicha son la edad de aparición, número, tamaño y DMO de los focos de reabsorción interproximales e interradiculares.

HISTOMORFOMETRIA ESTÁTICA Y DINÁMICA EN HUESOS LARGOS DE ANIMALES EXPERIMENTALES SOMETIDOS A INTOXICACION ORAL CON CARBONATO DE LITIO. N.D. Escudero, A. Barata, P.M. Mandalunis. Cátedra de Histología, Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.

Objetivo: El carbonato de litio es el fármaco de elección para el tratamiento de trastornos afectivos bipolares. El litio es un metal alcalino que se distribuye en forma no uniforme por todo el agua corporal. La vía de administración más utilizada en tratamientos a largo plazo es la vía oral. Los efectos de la toxicidad del carbonato de litio sobre el metabolismo óseo han sido estudiadas en pacientes tratados con la droga mediante evaluaciones bioquímicas, observándose aumento de la PTH y del calcio sérico. En estudios *in vitro* se demostró que el litio tienen efectos inhibitorios sobre la acción de la 1,25(OH)2D3. Dado que no hay datos de estudios experimentales *in vivo* sobre la biología ósea, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar la remodelación ósea mediante histomorfometría estática y dinámica en tibias y fémures de ratas Wistar sometidas a la intoxicación oral con carbonato de litio. Materiales y métodos: Se utilizaron 12 ratas Wistar macho de 200 gr de peso las cuales fueron divididas en dos grupos, un grupo experimental (n=7) que recibió carbonato de litio por vía oral en una dosis de 50 mg/kg de peso durante 76 días, y un grupo sham (n=5). Para evaluar la dinámica ósea mediante marcadores fluorescentes de la mineralización a los animales de ambos grupos se les inyectó exitetraciclina (50 mg/kg) y democlociclina (20 mg/kg) los días 60 y 74 de experiencia. Los animales fueron sacrificados el día 76 de

experiencia, se les extrajeron las tibias y fémures, las cuales fueron fijadas en formol buffer. Las tibias se descalcificaron en EDTA para su posterior inclusión en parafina y obtención de cortes longitudinales, los cuales se utilizaron para la evaluación de la histomorfometría estática. Los fémures fueron procesados sin descalcificar mediante la técnica de inclusión en metacrilato de metilo, se realizaron cortes transversales de diáfisis los cuales fueron observados bajo microscopía de fluorescencia para evaluar la dinámica ósea. Los parámetros histomorfométricos evaluados en las tibias fueron: volumen óseo, superficies en formación, superficies con reabsorción activa e inactiva, superficies en reposo y número de osteoclastos. Los parámetros dinámicos evaluados en los cortes de fémures fueron: superficies con simple marcación y superficies con doble marcación. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente. Resultados: Los resultados obtenidos no mostraron cambios en los parámetros estáticos determinados, si bien se encontró una disminución en la formación ósea en el grupo experimental, esta no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, los parámetros relacionados con la histomorfometría dinámica, mostraron ausencia de doble marcación y disminución de simples marcaciones en los animales tratados en relación con el grupo sham, lo cual indicaría una marcada disminución en la mineralización ósea. Conclusión: Los datos obtenidos en este modelo experimental sugieren que la intoxicación con carbonato de litio disminuye la mineralización ósea; este hecho podría estar asociado con una inhibición sobre la 1,25(OH)2D3 y debería tenerse en cuenta en la evaluación de la biología del tejido óseo en aquellos pacientes tratados con carbonato de litio.

2003

**INFLUENCIA DEL GENOTIPO, EL SEXO Y LA EDAD EN LA ACTIVIDAD DE FOSFATASA ALCALINA ÓSEA (ALPo) E ÍNDICE DE ESPESOR CORTICAL (IEC), EN RATONES DE LA COLONIA Cbi. A. Naidich, L. Urpi, M.T. Font, L. Hinrichsen. Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.R. Rosario.**

El estudio de la regulación genética de la masa ósea en modelos animales ha permitido avanzar en la comprensión de los procesos que determinan la adquisición de masa ósea; ésta depende del equilibrio entre las funciones osteoblásticas y osteoclasticas, que involucran productos génicos tales como ALPo. Animales de ambos sexos de las líneas CBi+ (+) y CBi/L (L), que difieren en peso corporal (PC) y densidad ósea femoral, y de las cruza recíprocas F<sub>1</sub> se sacrificaron a los 49 y 120 días de edad (n=8, por cada grupo genotiposexoedad). Al sacrificio se midió el peso corporal (PC, g) y se extirparon y disecaron ambos fémures y tibias. Se determinaron el peso seco femoral (PF, mg) y el área total (A<sub>D</sub>, mm<sup>2</sup>) y medular (A<sub>M</sub>, mm<sup>2</sup>) de la diáfisis media; se calculó el área cortical por unidad de A<sub>D</sub> (IEC). Cada tibia se incubó en una solución tamponada de Triton X-100 durante 72 hs y su peso seco (PT, mg) se determinó al finalizar la extracción. En el extracto se midió ALPo, cuyo nivel se expresó como mU/mg PT. Las diferencias entre grupos se evaluaron con un ANOVA y se usó la prueba de Bonferroni para comparar pares de grupos; las diferencias se consideraron significativas si p<0.05. Los genotipos mostraron diferencias similares en ambas edades, observándose dimorfismo sexual en algunas variables. No hubo efectos recíprocos significativos. PF, A<sub>D</sub> y A<sub>M</sub> mostraron efectos de genotipo, sexo y edad (p<0.001). Machos y hembras + tuvieron PF y A<sub>D</sub> mayores que L (p<0.01). IEC presentó efecto significativo de genotipo (p<0.001) e interacción sexoedad significativa (p<0.001): IEC fue más alto en los machos a los 49 días y en las hembras a los 120 días. Los ratones + tuvieron los mayores IEC, en ambas edades, distintos de L y F<sub>1</sub> (p<0.01) que tuvo valores intermedios, que difirieron de L (p<0.05). ALPo mostró efecto de genotipo (p<0.05). Los machos + presentaron una actividad menor que L, tanto a los 49 como a los 120 días de edad; esta diferencia sólo se observó en las hembras de 49 días. La interacción sexoedad fue significativa (p<0.001), ya que los machos tuvieron actividades mayores que las hembras a los 49 días de edad, mientras que éstas mostraron las actividades más elevadas a los 120 días de edad. La diferencia de masa ósea en las líneas + y L podría deberse a un potencial osteogénico diferente, como lo refleja la actividad ALPo. Sin embargo, es probable que otros factores tengan un rol más importante en la determinación de la masa ósea, ya que los híbridos, que tuvieron masa ósea intermedia entre los genotipos paternos, no se diferenciaron de éstos en la actividad relativa de la enzima. Se comprobó que ALPo e IEC tuvieron un comportamiento distinto en función de la edad en machos y hembras. Es probable que una preparación genética para la maternidad, como así también las diferencias hormonales entre los sexos, estén influyendo en la relación de estas variables en los dos géneros.

2004

**EFFECTO DE LA MELATONINA SOBRE EL ESQUELETO DE LA RATA NORMAL. M. Ladizesky, V. Boggio, R. Cutrera, J. Tresguerres, D. Cardinali. Departamento de Fisiología; Hospital de Clínicas, Sección Osteopatías; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.**

En estudios previos hemos demostrado que la melatonina es capaz de revertir la pérdida de masa ósea de ratas ovariectomizadas, efecto potenciado por la presencia de estrógenos circulantes. Actualmente estamos evaluando los resultados del tratamiento con melatonina en diferentes modelos experimentales de osteoporosis en ratas. La melatonina parece ser un eficaz agente terapéutico en patologías que presentan pérdida de masa ósea. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar el efecto de la melatonina sobre diferentes parámetros que reflejan el metabolismo del hueso en la rata normal. Se trabajó con dos grupos de 8 ratas macho Wistar cada uno (Peso: ± ES, 411± 18 gr): Grupo A: agua de bebida (VEH). Grupo B: melatonina disuelta en el agua de bebida (25 µg/ml) (MEL). El experimento se extendió a lo largo de 75 días, momento del sacrificio. Se efectuaron extracciones de sangre a diferentes tiempos y se determinaron valores séricos de formación y resorción ósea y densitometrías después del sacrificio. Resultados. El peso de los animales mostró variaciones a lo largo del experimento pero no

por el tratamiento empleado. La osteocalcina presentó su valor máximo a los 75 días en MEL. Este parámetro fue mayor respecto a su basal al comenzar el experimento ( $459 \pm 36$  vs  $301 \pm 13$  ng/ml,  $p < 0.001$ ), y respecto a VEH a los 75 días ( $459 \pm 36$  vs  $312 \pm 36$  ng/ml,  $p < 0.01$ ). Los niveles circulantes de CTX no se modifican a lo largo del experimento. A los 75 días de estudio, la fostatemia disminuyó significativamente en MEL comparado con VEH ( $p < 0.01$ ), sin cambios significativos en la calcemia. En esqueleto total y hueso cortical (zona media de la tibia), no se observaron modificaciones en DMO, CMO y A. En cambio, en hueso trabecular (4 últimas vértebras lumbares), la melatonina incrementó significativamente el CMO ( $p < 0.01$ ). Conclusiones: El incremento de la osteocalcina sérica provocado por la melatonina, sumado a la falta de modificaciones en CTX, indican que en la rata normal la melatonina induce un aumento neto de la formación ósea, pero no de la resorción. Además la melatonina aumenta significativamente el CMO del hueso trabecular indicando que es un agente anabólico para la formación ósea del hueso de la rata normal.

2005

FORMACION ESPONTANEA IN VITRO DE ESTRUCTURAS TRIDIMENSIONALES MINERALIZADAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMÁTICAS DE RATA. V. Francalancia, A. Lewis, A. Chertcoff, M.A. Da Silva Minas, A. Cole, A. Di Lonardo, H. Alvarez Cantoni, M.G. Sivak, M. Guglielmotti, M. Tous. Servicio Cultivo de Tejidos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "C. G. Malbrán". Hospital Dr. C. G. Durand I. Cátedra de Anatomía Patológica y Clínica II de Operatoria y Prótesis, Facultad de Odontología, UBA.

Las células madre mesenquimáticas (MSCs) son células multipotenciales que pueden aislarse de la médula ósea adulta. Pueden diferenciarse in vitro e in vivo en distintos tejidos de origen mesodérmico. La proliferación y diferenciación in vitro a diferentes linajes celulares como osteoblastos, condrocitos y adipocitos, depende de las condiciones de cultivo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el comportamiento de las MSCs manteniendo las células en confluencia a largo plazo. Se obtuvieron MSCs a partir de médula ósea de fémures de rata Wistar de 10 semanas de edad, se subcultivaron semanalmente en subconfluencia utilizando Medio Mínimo Esencial adicionado con 20% suero fetal bovino, gentamicina, anfotericina B, dexametasona, ácido ascórbico y L-glutamina (MC). Estas células demostraron capacidad osteogénica en ensayos in vitro y se evidenció en un modelo experimental in vivo de reparación ósea una mayor actividad osteogénica. De cada pasaje se mantuvieron cultivos en frascos de 75 cm<sup>2</sup> en 100% de confluencia sin subcultivar y se observaron diariamente al microscopio. En estas condiciones se observó en todos los frascos desprendimiento, plegamiento y retracción de la monocapa formando una estructura tridimensional esférica de aproximadamente 8 mm<sup>3</sup> que se mantuvo en condiciones de cultivo estáticas. Se mantuvieron en MC y en MC adicionado con  $\beta$ -glicerofosfato de sodio. Estas formaciones al ser trasladadas a un nuevo soporte tuvieron la capacidad de explantar células regenerando una monocapa celular que repite el proceso. Durante 60 días se estudió la evolución de las estructuras por análisis histológico mediante las tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómica de Gomori, reticular de Gomori, PAS, fosfatasa alcalina, von Kossa y calcéina. El análisis de la estructura y composición se realizó por microscopía electrónica de barrido ambiental (ESEM) y por dispersión de rayos X (EDX). El análisis histológico demostró una estructura estratificada compuesta por una capa celular superficial no mineralizada y un plegamiento interno compuesto por matriz extracelular, células y depósitos de mineral de calcio. Se evidenció que la mineralización comienza a la semana de la adición del medio osteogénico, desde núcleos internos de la estructura progresando hacia la periferia en las semanas siguientes, sin involucrar la capa celular superficial. Los resultados de ESEM se correlacionan con lo observado por microscopía óptica. El análisis EDX demostró la presencia de Ca y P. El ESEM mostró formaciones nodulares de diferente tamaño, características de las etapas iniciales de la formación ósea. Los controles cultivados sin  $\beta$ -glicerofosfato de sodio exhibieron las mismas características histológicas salvo la mineralización. Estos resultados preliminares demuestran la capacidad in vitro de las MSCs no sólo de proliferar y diferenciarse sino también de formar estructuras complejas sin la adición de matrices exógenas o soportes tridimensionales. Futuros estudios permitirán confirmar la utilidad de este modelo experimental como sistema osteogénico in vitro y su potencial aplicación clínica en regeneración ósea.

OSTEOGENESIS PERI-IMPLANTE EN RELACION AL TIPO DE MEDULA OSEA. D.G. Olmedoel, M.L. Krieger, M. Basualdo, M.B. Guglielmotti. Cátedras de Anatomía Patológica y Patología y Clínica Bucodental I. Facultad de Odontología. UBA.

Se describen en la literatura varios factores locales y/o sistémicos que influyen la reparación ósea peri-implantaria. Entre los factores locales la capacidad osteogénica de la médula ósea es un factor de interés. La expresión de leptina ha sido descrita en los adipocitos de la médula ósea, ejerciendo una función paracrina como factor modulador de la actividad de células osteogénicas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar histológica e histomorfométricamente la respuesta reparativa ósea peri-implante en médula ósea hematopoyética y en médula a predominio adiposo.

Se utilizaron 10 ratas Wistar macho de 3 meses de edad (aprox. 250g de peso corporal) y 10 ratas de 24 meses (aprox. 400g de peso corporal). Bajo anestesia intraperitoneal de Xylazina (Bayer Argentina S.A.) y Ketamina (Ketalar, Parke-Davis, Morris, Plains, NJ) se colocaron en ambas tibias implantes laminares de titanio (Implant -Vel Argentina), de acuerdo a la metodología descrita por Cabrini y colaboradores. Se siguieron los lineamientos del NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Los animales se sacrificaron a los 30 días posteriores a la colocación del implante. Se resecaron las tibias, radiografiaron y procesaron para su inclusión en metacrilato de metilo, realizándose cortes por desgaste, y posterior coloración con azul de toluidina. Se evaluó histomorfométricamente el volumen de tejido óseo peri-implante. El análisis estadístico se realizó mediante el test T de Student ( $p < 0.05$ ). En ambos grupos se observó tejido óseo de tipo laminar (luz polarizada) peri-implante con características equivalentes. El volumen de tejido óseo en los animales con médula hematopoyética (3 meses) fue significativamente menor comparado al tejido óseo observado en los animales con médula ósea a predominio

adiposo (24 meses) ( $8 \pm 3$  cm<sup>2</sup> y  $13 \pm 3$  cm<sup>2</sup> de proyección,  $p = 0.002$ , respectivamente). En el modelo experimental utilizado, el mayor volumen óseo peri-implante con relación a la médula ósea a predominio adiposo, podría ser atribuido a la función endócrina de las leptinas secretadas localmente, actuando directa o indirectamente sobre células mesenquimáticas de la médula ósea (células madre) o sobre osteoblastos.

**CARACTERIZACION MICROQUIMICA DEL TEJIDO OSEO NEOFORMADO ANTE MATERIALES CERÁMICOS BIOACTIVOS.** A. Gorustovich, T. Steimetz, J.M. Porto López, M.B. Guglielmotti, R.L. Cabrini. Cát. de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, UBA; Div. Cerámicos, INTEMA, Conicet-UNMdP; Laboratorio de Investigación, CNEA-UNSa.

Estudios recientes indican que iones liberados a partir de biomateriales cerámicos bioactivos estimulan la neoformación de tejido óseo y participan en el proceso de mineralización del mismo. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar, mediante microanálisis químico por sonda de electrones (EDX), el tejido óseo neoformado alrededor de partículas de vidrios bioactivos del sistema SiO<sub>2</sub>-CaO-Na<sub>2</sub>O-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> desarrollados en nuestro laboratorio: 45S5 y 45S52B. Este último se preparó a partir de un vidrio bioactivo base tipo 45S5 conteniendo 45% SiO<sub>2</sub>, 24.5% Na<sub>2</sub>O, 24.5% CaO, 6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, al que se adicionó 2% de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Se utilizaron ratas Wistar macho (n:30) de  $100 \pm 20$  g de peso corporal. Bajo anestesia, se implantó en el canal medular de una tibia 15 mg de partículas (300-350  $\mu$ m) de vidrio bioactivo 45S5 (grupo control), y en la tibia contralateral partículas de 45S52B (grupo experimental). Los animales fueron sacrificados por sobredosis de éter, en grupos de 10, a los 15, 30 y 60 días post-implantación. Se resecaron las tibias, fijaron en formol, radiografiaron y procesaron para su inclusión en metacrilato de metilo y obtención de cortes por desgaste. Los cortes se metalizaron con plata (20 nm) para su estudio por microscopía electrónica de barrido y EDX. El procedimiento fue realizado en la Unidad de Actividad de Química, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica. En cada muestra se determinó el porcentaje atómico relativo (at %) de Ca y P en el tejido óseo peri-partículas, y se estimó la relación Ca:P de dicho tejido siguiendo la metodología previamente descrita (Gorustovich et al. Int J Oral Maxillofac Implants 2002; 17 (5): 644-650). Se observó un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en la relación Ca:P en el tejido óseo neoformado alrededor de las partículas 45S52B a los 15 días post-implantación, no observándose diferencias entre ambos grupos en los otros tiempos experimentales evaluados.

Estos resultados sugieren una mineralización ósea temprana con la utilización de partículas de vidrio bioactivo modificado por boro. Subsidios: ANPCyT PICT 05-11870, UNSa 1309, CONICET PIP 6042

**PARAMETROS SERICOS, DENSITOMETRIAS Y PROPIEDADES BIOMECAICAS DEL FEMUR, EN RATAS TRATADAS CON METILPREDNISOLONA Y MELATONINA.** M. Ladizesky, V. Boggio, R.A. Cutrera, N. Mondelo, S. Mastaglia, J. Somoza, D.P. Cardinali. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; Gador S.A. Buenos Aires, Argentina; Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

En estudios previos hemos demostrado que la melatonina (MEL) es capaz de revertir la pérdida de masa ósea de ratas ovariectomizadas, efecto potenciado por la presencia de estrógenos circulantes. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la administración de melatonina sobre el metabolismo óseo de ratas tratadas con metilprednisolona (CORT). Para ello, la mitad de cada grupo, ( ratas macho Wistar) fueron inyectadas con (CORT, 5 mg/kg, i.p.) o vehículo (VEH) durante 10 semanas. Al resto de cada grupo se le administró MEL disuelta en el agua de bebida (25 ul/ml, aprox. 500 ug/día),  $n = 10$ -13/grupo final, o VEH. Luego de 10 semanas, al finalizar el experimento, se extrajeron muestras de sangre, en las que se determinaron CTX, (parámetro de Resorción ósea), Fosfatasa Alcalina Osea (FAO), (parámetro de formación ósea). Inmediatamente luego del sacrificio se realizaron densitometrías óseas midiéndose posteriormente las propiedades biomecánicas del fémur. El peso de los animales disminuyó a lo largo del experimento tanto por el tratamiento con CORT o con MEL. La mayor disminución se observó en los animales que recibieron ambos tratamientos ( $p < 0.001$ ). MEL aumentó el contenido mineral óseo (CMO), el área ósea (AO) y la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total, del hueso cortical (zona media de la tibia) y del hueso trabecular (4 últimas vértebras lumbares). La combinación de los tratamientos resultó en los valores más altos de CMO y BA en el esqueleto total, de CMO en el hueso trabecular y de BA en el hueso cortical. CORT aumentó el peso femoral (PFEM,  $p = 0.002$ ), la carga máxima de fractura (CMAX,  $p = 0.039$ ) y la energía necesaria para producir la fractura ( $p = 0.02$ ), observándose que la combinación CORT-MEL producía el mayor aumento en PFEM ( $p < 0.05$ ). El estrés máximo y la pendiente de deformación elástica no mostraron cambios. Los resultados indican que MEL tiene efectos protectores principalmente disminuyendo la resorción ósea y que CORT empleados a bajas dosis no inducen osteopenia. Los niveles circulantes de CTX disminuyen después de CORT o MEL ( $p < 0.001$ ). Ambos tratamientos actúan en forma sinérgica. La Cas incrementa después de CORT, y la Ps disminuye después de tratamiento con MEL, mientras los niveles de FAs Osea sérica no se modifican. Conclusiones: Estos resultados son compatibles con la perspectiva de que dosis mínimas de CORT o MEL disminuyan la resorción ósea y ejercen un efecto protector sobre el hueso.

**EL AGENTE OSTEOTROPICO ATP MODULA LAS CASCADAS DE SEÑALIZACION ERK1/2 Y P38 MAPK EN OSTEOLASTOS INVOLUCRANDO INFLUJO DE CALCIO ACTIVADO POR ESTRES MECANICO Y ACTIVACION DE PKC Y SRC.** S. Katz, G.E. Santillán, R.L. Boland. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Los nucleótidos extracelulares participan en la regulación del metabolismo óseo activando cascadas de señalización intracelulares a través de múltiples receptores de la familia P2. Estudiamos la modulación de las vías de señalización de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y su relación con cambios en la concentración de calcio intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) inducidos por ATP en células osteoblásticas ROS 17/2.8. Mediante espectrofluorimetría determinamos que ATP y UTP (10  $\mu$ M) inducen un incremento en  $[Ca^{2+}]_i$  debido a liberación del catión de depósitos intracelulares. Si a continuación las células son estimuladas por estrés mecánico, hallamos que se produce un influjo de calcio transitorio. Este influjo de calcio activado por estrés mecánico (SAC) no fue

observado luego de estimular las células con ADP, sugiriendo que la activación de receptores del tipo P2Y2 es requerida para el influjo SAC. Adicionalmente, los análisis de western blot revelaron que ERK 1/2 y p38 MAPK fueron activadas por ATP en forma dosis y tiempo dependiente. Esta activación fue bloqueada casi por completo con neomicina (2.5mM), inhibidor de PI-fosfolipasa C (PI-PLC), Ro 318220 (1µM), inhibidor de proteína quinasa C (PKC) y PP1 (50µM), un inhibidor potente y selectivo de tirosina quinasas de la familia Src. El uso de gadolinio (2.5 µM), el cual suprimió el influjo SAC ó medio libre de Ca<sup>2+</sup> (conteniendo EGTA 0.5mM) previnieron la fosforilación de ERK 1/2 y p38 por ATP. Además, el quelante de calcio intracelular BAPTA, no inhibió la activación de ERK1/2 y p38 inducida por ATP. Adicionalmente, Ro 318220 inhibió la fosforilación de c-Src(tyr416) y MKK3/6. Estudios inmunocitoquímicos mostraron la translocación de c-Src desde citosol hacia la región nuclear y confirmaron la activación de p38 por ATP. En conjunto, estos resultados evidencian por primera vez que la estimulación de receptores del tipo P2Y2 por ATP en osteoblastos sensibiliza canales de calcio activados por estrés mecánico, permitiendo el influjo de calcio y una activación rápida de las vías ERK 1/2 y p38 MAPK. Este efecto también involucra como intermediarios upstream a PI-PLC, PKC (y MKK3/6 en el caso de p38) y quinasas de la familia Src. El conocimiento sobre la modulación de las cascadas ERK 1/2 y p38 por el agente osteotrópico ATP en osteoblastos es relevante para comprender los mecanismos subyacentes a sus funciones fisiológicas en hueso.

LIPIDOS DIETARIOS Y MADURACIÓN ÓSEA. C.G. Suarez, A.G. Ferreira, P.N. Rodríguez; S.N. Zeni, S.N. Friedman. Cátedra de Bioquímica General y Bucal:Facultad de Odontología. UBA.

Los niveles plasmáticos de leptina se correlacionan positivamente con el contenido de grasa corporal y se acepta su rol como indicador de la ingesta energética. Por su parte la IGF I puede ser considerada como una señal integradora entre la disponibilidad de calorías, la grasa de depósito y las proteínas. Nuestro objetivo fue estudiar los niveles de estos factores a un tiempo de aumento de crecimiento cuando se consumen dietas con una restricción del 50% de las calorías provenientes de los lípidos. 28 ratas Wistar hembras, al destete se dividieron en dos grupos (14 animales cada uno) que recibieron una de dos dietas experimentales: a) 1:1 y b) 3:1, cuya única variación fue el E% (kcal de lípidos/ 100 kcal totales) siendo de 36% para a) y 18% para b).

A los 35 días de edad se sacrificaron todos los animales (T=35). Se midió peso (P g) y longitud corporal (cm) y se determinó: composición corporal (% grasa por método químico según AOAC y contenido mineral óseo por DXA Lunar DPX, CMO g) y, en una subpoblación de 5 animales, IGF I y leptina séricas (ELISA ng/ml).

Los resultados fueron los siguientes (x ± DS):

Dieta	Longitud corporal	% grasa corporal	IGF I	Leptina	CMO/P %
1:1	15.9 ± 0.7	10.0 ± 1.7	329.2 ± 45.4	1.1 ± 0.6	0.34 ± 0.05
3:1	15.5 ± 0.7	7.9 ± 1.5 *	275.6 ± 36.3	0.5 ± 0.2*	0.27 ± 0.03 **

T test \*P<0.05; \*\*P<0.01.

La restricción del 50% de las calorías aportadas por los lípidos provocó: disminución significativa del % de grasa corporal, del contenido mineral óseo y de la leptina sérica. La longitud corporal no mostró diferencias significativas mientras que los niveles séricos de IGF I reflejaron una clara tendencia a la disminución.

Conclusión: IGF I y leptina actuarían como marcapasos del desarrollo correlacionándose con la maduración química del hueso.

OSTEOGENESIS ANTE PARTICULAS DE VIDRIO BIOACTIVO 45S5 MODIFICADO POR BORO. ESTUDIO HISTOMORFOMÉTRICO. A. Gorustovich, T. Steimetz, J.M. Porto López, M.B. Guglielmotti, R.L. Cabrini. Cát. de Anatomía Patológica, Fac. de Odontología, UBA; Div. Cerámicos, INTEMA, Conicet-UNMdP; Lab. de Investigación, CNEA-UNSA.

En estudios previos hemos desarrollado y caracterizado un vidrio bioactivo base tipo 45S5 conteniendo 45% SiO<sub>2</sub>, 24.5% Na<sub>2</sub>O, 24.5% CaO, 6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, al que se adicionó 2% de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Gorustovich et al. Key Eng Mater 2005; 284-286: 913-916). El objetivo del presente trabajo fue evaluar histomorfométricamente la respuesta osteogénica de la médula hematopoyética ante la presencia de partículas de vidrio bioactivo 45S5 modificado por boro. Se utilizaron ratas Wistar macho (n:20) de 100 ± 20 g de peso corporal. Bajo anestesia, se implantaron en el canal medular de una tibia 15 mg de partículas (300-350 µm) de vidrio bioactivo 45S5 (control), y en la tibia contralateral partículas de vidrio 45S5 modificado por boro (experimental). Los animales fueron sacrificados por sobredosis de éter, en grupos de 10, a los 15 y 30 días post-implantación. Se resecaron las tibias, fijaron en formol, radiografiaron y procesaron para su inclusión en metacrilato de metilo y obtención de cortes por desgaste. Los cortes fueron coloreados con azul de toluidina para su posterior estudio histológico e histomorfométrico. Los parámetros histomorfométricos evaluados fueron volumen óseo peri-partículas (cm<sup>2</sup> de proyección 1:75) y espesor del tejido óseo neoformado oseointegrado (µm). El estudio histológico evidenció neoformación de tejido óseo laminar alrededor de ambos biomateriales. El análisis histomorfométrico reveló que, a los 15 días post-implantación, el volumen óseo peri-partículas fue significativamente mayor en el grupo experimental (4 ± 1 cm<sup>2</sup>) con respecto al grupo control (2.6 ± 0.55 cm<sup>2</sup>) (p<0.05), no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a los 30 días post-implantación. El espesor de tejido óseo neoformado oseointegrado fue significativamente superior en el grupo experimental con respecto al grupo control en todos los tiempos evaluados (15 días: 35 ± 12 µm vs. 25 ± 13 µm; 30 días: 44 ± 17 µm vs. 30 ± 15 µm) (p<0.05). Los resultados del presente estudio evidencian que la implantación de partículas de vidrio bioactivo 45S5 modificado por boro determina un incremento de la actividad osteogénica de la médula hematopoyética de tibia de rata.

## BIOMECÁNICA ÓSEA

[Volver a índice](#)

1984

INFLUENCIA DEL ESTADO FUNCIONAL PARATIFOIDEO SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DEL FÉMUR DE RATA. J.L. Ferretti, R.D. Tessaro, E.O. Audisio, C.D. Galassi. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. Cátedra de Biología I-II.

La repercusión biomecánica de la disfunción paratifoidea crónica fue estudiada sometiendo a ensayos de flexión a fémures de rata mantenidas cinco meses bajo restricción o sobrecarga cálcica o tiroparatiroprivadas. La repleción cálcica aumentó la resistencia a la tensión y la rigidez sin afectar la resistencia al peso ni la geometría ósea, reflejando efectos cualitativos sobre el tejido. La tiroparatiroideotomía, en cambio, incrementó la inercia ósea y la resistencia al peso, no a la tensión ni la rigidez sugiriendo efectos solamente cuantitativos sobre la arquitectura ósea sin alteración del tejido. La correlación entre la capacidad de absorción de energía del hueso o del tejido y el momento de inercia seccional, estadísticamente corregida de la influencia del peso corporal, mostró que: 1) en presencia de paratiroides, la inercia seccional no tuvo repercusión biomecánica, mientras que la calidad biomecánica del tejido sí influyó sobre la arquitectura ósea, independientemente del aporte cálcico; y 2) sin paratiroides, o variando artificialmente su actividad esta relación no se cumplió, y la arquitectura seccional tuvo gran repercusión biomecánica. Las paratiroides contribuirán a la regulación de la biomecánica ósea adaptando los parámetros inerciales a la calidad del material mediante cambios remodelatorios, afectando al hueso como órgano antes que como tejido.

EVOLUCIÓN DEL FÉMUR DE RATA INMOVILIZADO POR LESIÓN MEDULAR. M. Orsatti, L. Fucci, J.L. Valenti, R. Puche. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Se ha estudiado la biología del fémur en ratas cuyo tren posterior fue inmovilizado por sección medular entre L3 y L4. Tres días después de la operación, los fémures demostraron un significativo descenso en el peso húmedo ( $p < 0.01$ ) y en el volumen anatómico ( $p < 0.001$ ). A la semana las diferencias anteriores se mantuvieron, agregándose una significativa disminución en el peso seco ( $p < 0.001$ ) y la densidad aparente ( $p < 0.05$ ). El análisis químico de los mismos huesos mostró que el deterioro comienza por la pérdida de hidroxiprolina ( $p < 0.001$ ) y de fosfato ( $p < 0.05$ ). A los quince días, el deterioro es evidente por la pérdida de calcio ( $p < 0.05$ ), Mg ( $p < 0.01$ ), sodio ( $p < 0.01$ ), carbonato ( $p < 0.001$ ) y citrato ( $p < 0.05$ ). El análisis cinético con Ca del metabolismo cálcico, revela que a los quince días de la operación, los compartimientos de calcio intercambiables y la tasa de aposición de calcio, se han reducido paralelamente con la reducción en el contenido cálcico del esqueleto. Histológicamente se observa gran actividad osteoclástica perióstica y adelgazamiento de las trabéculas bajo la placa epifisiaria. El estudio cronológico del deterioro óseo, revela que la denervación produce una pérdida de agua y una reducción del volumen anatómico. No se han determinado las contribuciones relativas de la denervación y estímulo osteoclástico.

EFFECTOS DE LA RESTRICCIÓN PROTEICA SEVERA SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE FÉMURES Y MANDÍBULAS DE RATA. J.L. Ferretti, C. Bozzini, R.D. Tessaro, C. Delgado. Cátedras de Biología I-II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR y de Fisiología, Facultad de Odontología, UBA.

Para estudiar la repercusión de la carencia proteica sobre la biomecánica ósea, se sometieron a ensayos de flexión a fémures y mandíbulas de 5 ratas jóvenes mantenidas quince días bajo restricción absoluta de proteínas, y de otros cinco controles con dieta normal. En los fémures, el tratamiento redujo el volumen diafisario ( $108 \pm 9$  vs.  $151 \pm 7$  mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), el momento de inercia de las secciones fracturarias ( $0.83 \pm 0.18$  vs.  $164 \pm 0.05$ ,  $p < 0.001$ ) y la resistencia del hueso entero a la carga al límite del comportamiento elástico ( $27.8 \pm 5.1$  vs.  $44.9 \pm 2.3$  N,  $p < 0.001$ ) y a la fractura ( $33.8 \pm 4.4$  vs.  $54.1 \pm 5.6$  N,  $p < 0.001$ ), sin afectar las propiedades biomecánicas relativas a la unidad de área seccional o de volumen (tensión elástica límite y de fractura, módulo de elasticidad y capacidad específica de absorción elástica de energía), que pueden considerarse atributos del tejido óseo.

En las mandíbulas, los resultados fueron similares, observándose además en los huesos tratados una disminución del 20% de la fuerza necesaria para fracturar la pared alveolar, cargando verticalmente el extremo del incisivo con un ángulo de incidencia de 130°. Como las diferencias referidas para fémures se mantuvieron, aún corrigiendo estadísticamente la influencia del largo óseo sobre los datos, se puede interpretar que estos resultados reflejan un disminución de la masa ósea sin alteración de la calidad del tejido, congruente con el diagnóstico de osteopenia. Se propone la metodología empleada como recurso para la evaluación cuantitativa de la osteoporosis experimental.

EFFECTO EJERCICIO SOBRE LA ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL HÚMERO DE RATAS CUYO TREN POSTERIOR FUE INMOVILIZADO POR LESIÓN MEDULAR. M. Orsatti, L. Fucci, R. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Como consecuencia de una lesión medular entre L3 y L4, las ratas deben valerse de sus miembros delanteros, los que resultan permanentemente sobreejercitados. Como consecuencia del ejercicio, el húmero desarrolla un notable engrosamiento de la cortical, que se confirma por el aumento de hidroxiprolina ósea. No obstante, no aumenta la carga mineral. Estos resultados parecen indicar que la primera respuesta es el aumento de tejido óseo con probable redistribución del mineral. Otra hipótesis complementaria propondría la síntesis de

tejido óseo como reajuste homeostático, a raíz de la pérdida de tejido óseo por osteoclasia en los miembros inmovilizados.

1985

PROPUESTA DE UN MECANISMO REGULADORIO RETROALIMENTADO PARA LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS ÓSEAS DE RATAS Y POLLOS. J.L. Ferretti, D.L. Echave, E.O. Audisio, R.D. Tessaro, C.D. Galassi, C.J. Delgado. Cátedra de Biología I-II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas Universidad Nacional de Rosario.

El ensayo flector del fémur fresco de rata o pollo permitió obtener información sobre los posibles mecanismos reguladores de la biomecánica ósea a nivel individual de esas especies. En la rata, la inducción de hiperparatiroidismo reactivo por restricción cálcica crónica, (0,01%, 5 meses, n=8), intoxicación por cortisol (150 mg/kg/d durante 16 días, n=6) o exceso de calcitonina (2 UI/kg/d durante 20 días, n=5) redujo el volumen y la resistencia ósea a la carga a nivel de órgano (en general, \*\*). El hipoparatiroidismo crónico (TPTX, 5 meses, n=15) arrojó resultados inversos pero en ninguno de los dos casos se modificó la resistencia intrínseca (tisular) a la tensión. En el pollo raquíctico entero, la administración del rango completo de dosis útiles de colecalciferol (20-500 ng/48 hs, 0-21 días de edad, n=43) redujo la masa y mejoró la resistencia tisular y la del hueso como viga, pero para esta última variable no se observó relación dosis-respuesta. La sobrecarga cálcica (2%, 5 meses, n=8) o la restricción magnésica (56 ppm, 5 meses, n=12) en ratas aumentaron el volumen y la resistencia del hueso y del tejido; en tanto que la restricción proteica absoluta (20 días, n=12) redujo correlativamente el volumen y la resistencia a la carga. De acuerdo con estos resultados tanto la resistencia mecánica intrínseca (tisular) como la del hueso entero, que de aquella depende en parte, pueden afectarse por factores nutricionales. La falta de relación dosis-respuesta del calciferol sobre la resistencia del hueso entero señala a ésta como la variable regulada (o seleccionada) en la especie. Si estas suposiciones fueran correctas, los datos obtenidos en la disfunción paratiroidea forzada autorizarían a considerar a la PTH como el principal factor regulador de la variable seleccionada (tal vez vía modificaciones remodelatorias), y a la resistencia tisular intrínseca como el perturbador natural del sistema. \*\* indica diferencia significativa al 1%.

CURVAS DOSIS-RESPUESTA DEL SOLANUM GLAUCOPHYLLUM SOBRE LAS PROPIEDADES FÍSICAS DEL FÉMUR DE POLLO Y BIOENSAYO DE SU ACTIVIDAD. E.O. Audisio, E. García Vescovi, D. Ostera, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.

En este trabajo se describen los efectos del polvo de hojas de *Solanum glaucophyllum* (SG) sobre las propiedades biomecánicas de fémures de 90 pollos raquícticos. Los animales fueron alimentados con dieta raquíctogena desde el nacimiento hasta los 28 días sin tratar (raquícticos, n=11) o tratados con 0,75, 1,5, 3, 6 o 12 mg/48h de polvo de hojas secas de 2 muestras distintas de SG (n=9, 12, 10, 12, 9 y 8, 7, 8, 7, 8 respectivamente) tomadas de la ribera del Paraná a 10 km. al Sur de Rosario en setiembre de 1984 y en marzo de 1985. Luego, los fémures fueron sometidos a ensayos de flexión a tres puntos a carga pasiva. El tratamiento redujo los valores de los parámetros morfométricos: volumen diafisario, relación pared/luz, y momento de inercia de la sección fracturaria; y aumentó los valores de los parámetros biomecánicos: tensión límite elástica y módulo de elasticidad del material, con respecto a los raquícticos, y con relación dosis/respuesta. Estos resultados son similares a los obtenidos con vitamina D<sub>3</sub> en estudios anteriores, y el paralelismo entre las curvas dosis/respuesta de ambas sustancias para todas las variables permite utilizarlas para efectuar bioensayos corporativos de la osteoactividad del polvo de hojas de SG. La actividad calculada para el polvo de hojas de SG (de 30.9 a 57.1 y de 6.7 a 15.4 D<sub>3</sub>/gramo SG para las primera y segunda muestras respectivamente) no fue totalmente coincidente para todas las variables estudiadas. Esto podría explicarse teniendo en cuenta que el SG contiene múltiples componentes calciferólicos, cuyo efecto sobre los distintos parámetros sería diferente al de la vitamina D<sub>3</sub> pura. Por su parte la relación de actividad entre ambas muestras de SG fue sensiblemente constante (de 3.6 a 4.6) para todas las variables. Es razonable, atento a estos resultados, proponer esta metodología para la determinación de la osteoactividad de diferentes partidas de SG cuantificando los efectos de los calciferoles sobre una función específica del esqueleto vinculada con la vida de relación.

DUALIDAD DE EFECTOS BIOMECÁNICOS DEL CORTISOL SOBRE EL FÉMUR DE RATA. RELACIÓN CON EL ESTADO FUNCIONAL PARATIROIDEO. C.J. Delgado, S. Alvarez, S. Ausburger, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

No existen referencias acerca de los efectos de los corticoides sobre la biomecánica ósea en la literatura especializada. La aplicación de un test de flexión sobre fémures de ratas en crecimiento tratadas con cortisol permitió demostrar una dualidad de acción y reconocer sus causas. Dosis bajas de cortisol (8 ó 16 mg/kg/d, s.c., durante 16 días, n= 6 y 6) -que en experimentos anteriores con animales similares aumenta con el balance cálcico y redujeron la eficiencia de conversión proteica dietaria- aumentaron el momento de inercia de la sección diafisaria femoral (2.45±0.55 vs. 1.66±0.53 nn<sup>4</sup>, \*) y la resistencia a la fractura (64±6 vs. 5W±5 N, \*) respecto de 9 controles. En cambio una dosis alta de cortisol (150 mg/kg/d, s.c., durante 16 días, n=8) suficiente para deprimir la absorción neta de calcio y la eficiencia dietaria y aumentar la excreción urinaria de catabólicos óseos redujo el momento de inercia seccional (1.29±0.4 nn<sup>4</sup>, \*), el volumen diafisario (125±30 vs. 155±30 mm<sup>3</sup>, \*) y la carga de fractura (46.4±3.5 vs. 53.9±3.0 N, \*\*). Como en ninguno de los casos se alteró la resistencia intrínseca de los huesos a la tensión, los efectos observados deben haber sido el resultado de cambios remodelatorios, que no afectaron la calidad del material sino su masa y/o su disposición espacial. En congruencia con los resultados referidos, es razonable atribuir los efectos de las dosis bajas de cortisol a una inhibición directa de la reabsorción ósea. Los obtenidos con la dosis alta, son compatibles con un incremento reabsortivo debido con toda probabilidad al



desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario reactivo provocado por el desbalance cálcico, asociado o no al conocido efecto depresor directo del corticoide sobre la formación ósea.

1986

**PAPEL PROTECTOR DE LA INGESTA CÁLCICA SOBRE LA BIOMECÁNICA FEMORAL EN EL HIPERCORTICISMO EXPERIMENTAL DE LA RATA.** C.J. Delgado, S. Ghersevich, G. Zegna Ratá, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario. Rosario.

Hemos demostrado que dosis altas de cortisol (150mg/kg/d sc x 16d) aumentan en la rata la reabsorción ósea por reacción hiperparatiroidea al hipobalance cálcico (Calc. Tis. Res. 251, 1978), y reducen la resistencia y rigidez de la viga femoral a la flexión pasiva sin afectar su calidad tisular intrínseca. Los efectos correctores del suplemento cálcico dietario simultáneo (3 % Ca), que antes se observaron bioquímicamente sobre el efector intestinal y sobre la excreción urinaria de catabolitos óseos, fueron demostrados ahora biomecánicamente (cort. 150 mg + Ca 3 %, n= 6, vs. cort. 150 mg + Ca 0.8 %, n = 6). La resistencia a la fractura ( $81.7 \pm 1.4$  vs.  $71.4 \pm 7.0$  N,  $p < 0.05$ ) y el momento de inercia seccional ( $2.81 \pm 0.67$  vs.  $2.25 \pm 0.36$  mm<sup>4</sup>,  $p < 0.05$ ), indicadores de las propiedades biomecánicas del hueso como órgano fueron mayores en los suplementados, asemejándose a los valores obtenidos antes en animales similares sin tratar; en tanto la tensión límite elástica, indicador de la calidad biomecánica tisular, fue normal en ambos grupos. Conforme nuestra propia descripción previa de los efectos biomecánicos de la PTH sobre fémur de rata (Calc. Tis. Int. 37:608, 1985), estos datos sugieren que la compensación tuvo lugar sobre el hiperparatiroidismo secundario reactivo. El módulo de elasticidad del material fue supernormal con el suplemento ( $2051 \pm 92$  vs.  $1616 \pm 213$  MN, m<sup>-2</sup>,  $p < 0.05$ ), tal como se observó antes tras sobrecarga prolongada en animales similares en condiciones por lo demás normales. Estos resultados avalan la calcioterapia preventiva simultánea a los tratamientos crónicos y/o intensos con corticoides en humanos, con argumentos hasta ahora inéditos.

**DESCRIPCIÓN BIOMECÁNICA DE LA OSTEOPENIA EXPERIMENTAL POR RESTRICCIÓN PROTEICA EN HUESOS LARGOS Y PLANOS DE RATAS JÓVENES.** J.L. Ferretti, C.E. Bozzini, R.D. Tessaro, C.J. Delgado. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, UNR, y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, UBA.

Utilizando un modelo anterior (J. Dent. Res. 64:640, 1985) se sometieron a ensayo flexor los fémures y hemimandíbulas de 10 ratas jóvenes tras 20 días de privación proteica, y de otras 10 controles simultáneas. El tratamiento redujo (más significativamente en los fémures) los parámetros morfométricos (volumen, relación pared/luz, momento de inercia seccional) y la resistencia y rigidez a la carga, sin afectar significativamente la resistencia a la tensión ni el módulo de elasticidad (E) del material. La alta correlación entre la carga de fractura y la relación carga/deformación, entre sí ( $r = 0.883$ ,  $p < 0.001$ ) y con el momento de inercia seccional ( $r = 0.760$  y  $0.806$ ,  $p < 0.001$ ), confirmó que la principal causa de la debilidad ósea fue una reducción de su masa, antes que un cambio cualitativo, si bien las diferencias (en menos) de E para los tratados fueron casi significativas ( $t = 2.01$ ,  $p$  ca. 0.05). Notablemente, la capacidad de absorción elástica de energía del hueso entero (proporcional a su tendencia a la conminuidad fracturaría) aumentó con el tratamiento en los fémures y se redujo en las mandíbulas. En los fémures, su correlación con el momento de inercia seccional, positiva para los controles como vimos antes (Calc. Tis. Int. 37:608, 1985), fue negativa en los tratados. Los valores conjuntos de E, muy dispersos en ambos grupos (CV superiores al 30 %), también se correlacionaron negativamente con esa variable, como ocurre normalmente. Es prematuro concluir que la restricción proteica carece de efectos biomecánicos cualitativos, como antes supusimos. Puede que la rigidez intrínseca tisular (E) se afecte por ese tratamiento, con repercusiones funcionales importantes, al menos en los huesos largos.

1987

**REGULACIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS FEMORALES A NIVEL DE ÓRGANO FRENTE A UNA DIFERENTE CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO EN MACHOS Y HEMBRAS DE RATONES DE DISTINTAS LÍNEAS.**

F. Sosa, G. Detarsio, R. Capozza, G.C. Celoria, R.J. Di Masso, M.T. Font, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC) y Centro de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Un ensayo de flexión efectuado en fémures e ratones adultos de ambos sexos de una población madre CBi (n=49) y de 2 sublíneas seleccionadas divergentes CBi/C (cuerpo corto y grueso, n=20) y CBi/L (cuerpo largo y delgado, n=20) caracterizadas por sustentar una biomasa distinta por cada gramo de esqueleto, mostró que la conformación de sus diáfisis y las propiedades biomecánicas del tejido que las constituye no sólo difieren entre líneas, como se informa aparte, sino también entre sexos de cada línea. Las hembras de los 3 grupos presentaron un contenido de cenizas por g de hueso significativamente mayor que los machos (20% en CBi, 25% en CBi/C, 10% en CBi/L), y las de la línea CBi tuvieron menor % de hueso primitivo diafisario. Estos datos concuerdan con una menor calidad biomecánica del material óseo en los machos (menor rigidez específica en CBi/C y CBi/L, menor resistencia intrínseca en CBi y CBi/L, y menor capacidad de absorción elástica de energía por unidad de masa en CBi), compensada, sin embargo, por un mayor volumen óseo (10, 10 y 8%) y una mejor disposición arquitectónica del material (momento de inercia de la sección de fractura, 18, 21 y 20%) en los machos de los 3 grupos, de modo que el comportamiento mecánico de las diáfisis a nivel de órgano (rigidez, resistencia a la fractura) no difirió entre ambos sexos para un mismo peso corporal. Este ajuste del comportamiento biomecánico a nivel de órgano al peso en ambos sexos dentro de cada línea contrasta con las diferentes relaciones entre biomecánica y peso ya investigadas entre líneas. Como todos los grupos recibieron la misma dieta, esto sugiere que las diferencias genéticas o endocrinas de calidad biomecánica tisular de un sexo al otro son compensadas en

la especie por una distinta modulación local de la remodelación en machos y hembras en función del peso, que a su vez respeta los límites impuestos por la dotación genética a nivel de línea.

**PERFIL DE EFECTOS BIOMECÁNICOS DE LA BETAMETASONA SOBRE EL FÉMUR DE RATA EN FLEXIÓN Y PROTECCIÓN PARCIAL POR ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE APD Y EHDP.** C.J. Delgado, G. Zegna Ratá, A. Brachetta, E. Montuori, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario.

A diferencia del cortisol, cuya curva de efecto metabólicos y biomecánicos óseos es bifásica en la rata (balance esquelético positivo a dosis bajas y negativo a dosis altas, según demostramos en un trabajo anterior), la betametasona actúa monofásicamente, reduciendo la masa ósea y la rigidez y resistencia a la fractura de la diáfisis femoral y aumentando su capacidad de absorción elástica de energía (tendencia a la conminuidad fracturaria), sin alterar la calidad biomecánica intrínseca del tejido. Este estudio describe el efecto protector de la administración simultánea ip de EHDP o APD sobre estas alteraciones frente a la máxima dosis útil de betametasona (4, mg/kg/d x 20d). Dosis altas de ambos difosfonatos (10 y 50 mg/kg/d, n=6 y 6) redujeron incompleta pero notablemente el deterioro e la rigidez diafisaria respecto de los controles que recibieron betametasona sola, debido a que aumentaron la rigidez intrínseca del tejido (módulo de elasticidad) no afectada por el corticoide, llevándola a valores supernormales. El EHDP redujo levemente también a esa dosis el déficit del volumen diafisario y del momento de inercia de la sección de fractura (parámetro de la eficiencia arquitectónica diafisaria). El APD no lo hizo a dosis altas pero si a dosis bajas (1 mg/kg/d, n=6), y en mayor medida que el EHDP, atenuando también el deterioro del espesor cortical (relación pared/luz) producido por el esteroide. El EHDP a dosis bajas (1 mg/kg/d, n=6) careció de todo efecto protector. Ninguno de los dos difosfonatos conservó la resistencia a la fractura, pero ambos, especialmente a dosis altas, evitaron el aumento de la capacidad de absorción elástica de energía por la diáfisis al deformarse, derivado de la reducción de la rigidez de la viga ósea. El papel protector de los difosfonatos sobre los efectos biomecánicos de los corticoides en los huesos largos parece consistir, pues, en una mejora de la rigidez diafisaria mediada por una defensa de la masa ósea y por un incremento supernormal de su calidad intrínseca, observable especialmente a dosis altas y mejor con APD que con EHDP, si bien con dosis altas de APD el primer efecto parece perderse. Aunque la resistencia a la fractura no parece protegerse bien, el mantenimiento de la capacidad de absorción elástica de energía en su rango normal observado con ambos compuestos resulta beneficioso porque anula la peligrosa tendencia a la producción de fracturas multifragmentarias.

**EFECTOS DE DOSIS ALTAS Y BAJAS DE APD SOBRE LA RESISTENCIA VERTEBRAL A LA COMPRESIÓN Y EL COMPORTAMIENTO FEMORAL A LA FLEXIÓN EN LA RATA.** R. Capozza, G. Cointry, G. Detarsio, F. Sosa, E. Roldán, E. Montuori, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario.

Este trabajo estudia la repercusión biomecánica del conocido efecto del aminopropilideno-difosfato (APD) sobre el hueso de rata (reducción de la reabsorción y aumento del contenido mineral en general y del espesor diafisario de los huesos largos en particular). La resistencia del cuerpo de la última vértebra lumbar a la compresión aumentó un 52% en 10 ratas tratadas con 9 mg/kg/d de APD oral x 30 d respecto de la de 10 controles simultáneos. Dosis bajas (1 mg/kg/d ip x 20d) redujeron en un 32% la deformabilidad diafisaria femoral a la flexión a carga pasiva en otros 14 animales en crecimiento, respecto de 6 controles, correlativamente con un incremento del 44% del espesor promedio y un aumento relativo del volumen y del momento de inercia seccional diafisario respecto del peso corporal, y con una mejora de la resistencia específica del tejido medida al límite de su deformación elástica. Con dosis altas (50 mg/kg/d ip x 20d, n=14) se obtuvo también una leve mejora cualitativa del material diafisario (resistencia y rigidez específicas), pero no se observaron aumentos del volumen ni del momento de inercia seccional referidos al peso, ni de la rigidez diafisaria, sino una tendencia a reducir su resistencia a la fractura. En ningún caso se alteró, sin embargo, la capacidad ósea de absorber energía elásticamente al deformarse, que es proporcional a la tendencia a la conminuidad fracturaria. Estos datos indican que el APD a dosis moderadas mejora la masa esquelética y el comportamiento biomecánico óseo a nivel de órgano y de tejido, tanto compacto como esponjoso; en tanto que a dosis altas falla en incrementar la masa ósea y puede, pese a no afectar negativamente la calidad tisular intrínseca, disminuir la rigidez resistencia diafisaria a la fractura.

**MORFOMETRÍA E HISTOMORFOMETRÍA FEMORAL EN RATONES SELECCIONADOS POR CONFORMACIÓN CORPORAL.** G.C. Celoria, R.J. Di Masso, M.T. Font, G. Detarsio, F. Sosa, J.L. Ferretti. Centro de Genética Experimental y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

A partir de una población de ratones de cría libre (CDi) se seleccionaron animales de diferente conformación corporal mediante un índice selectivo que combina el peso del cuerpo y la longitud de la cola (estimador del largo del esqueleto) a los 49 días de edad en sentido opuesto a la correlación fenotípica entre ambas variables. Se obtuvieron sublíneas: CBi/C, alto peso-cola corta, y CBi/L, bajo peso-cola larga. Como consecuencia del proceso selectivo las sublíneas sustentan diferente biomasa por gramo de esqueleto. En animales adultos de ambos sexos de las 3 líneas se estudió la morfometría del esqueleto (longitud total, naso-anal, del fémur, etc.) y la histomorfometría de cortes transversales del fémur. Se hicieron cortes histológicos de la parte media de la diáfisis femoral de los huesos fijados en Bouin y decalcificados. Se midió el diámetro externo y el espesor de la corteza y se estimó el % de volumen óseo relativo y el tipo de hueso (primitivo y adulto). Las líneas seleccionadas (CBi/C y CBi/L) se diferenciaron de la población base (CBi) en los distintos caracteres analizados salvo en la longitud del fémur, si bien éste tuvo un peso relativo mayor en CBi/C que en CBi/L. El diámetro del fémur fue mayor en las líneas seleccionadas, que a su vez se diferenciaron en el espesor de la corteza (CBi/C > CBi/L). CBi/C tuvo también un volumen óseo relativo mayor y mayor porcentaje de hueso primitivo. Además, se observaron diferencias histomorfológicas entre sexos.

La distinta conformación corporal obtenida implicaría una redistribución de los genes que determinan la forma del esqueleto en sus aspectos macro y microscópico.

RELACIONES ENTRE LA CALIDAD BIOMECÁNICA, LA MASA Y LA ARQUITECTURA SECCIONAL DEL TEJIDO ÓSEO EN FÉMURES DE RATONES DE DISTINTAS LÍNEAS. G. Detarsio, F. Sosa, G. Zegna Ratá, G.C. Celoria, R.J. Di Masso, M.T. Font, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC) y Centro de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Mediante selección divergente de conformación corporal en ratones de la línea CBi se obtuvieron ejemplares de cuerpo corto y grueso (CBi/C) o largo y delgado (CBi/L), adecuados para el estudio comparativo del comportamiento biomecánico de sus fémures en ensayos de flexión (n: CBi = 49, CBi/C = 20, CBi/L = 20). El tejido diafisario de CBi/L resultó de baja calidad biomecánica intrínseca (resistividad, rigidez específica y capacidad de absorción elástica de energía por unidad de volumen 2% por debajo de CBi,  $p < 0.001$ ), pero el volumen óseo fue mayor, y el momento de inercia de la sección de fractura ( $I_x$ , un parámetro de la conformación arquitectónica diafisaria) superó en 58% a CBi, de modo que la performance biomecánica de las diáfisis en cuanto vigas (carga de fractura deformabilidad) referida al peso corporal fue la misma en CBi/L y CBi. El material óseo de CBi/C, cuyo contenido % de tejido primitivo es alto, fue de calidad biomecánica intrínseca comparable a la de CBi/L pero el volumen diafisario y el  $I_x$  fueron mucho mayores (35 y 101%) y de modo que sus fémures, más gruesos que los de CBi y CBi/L, también resultaron menos deformables y más resistentes a la fractura para un mismo peso corporal. Esta relación inversa entre calidad biomecánica tisular y masa ósea, congruente con resultados anteriores en ratas, sugiere un mecanismo remodelatorio adaptativo cuyo vector de partida respondería a variables tales como la resistencia intrínseca, la rigidez específica y la absorción de energía por unidad de masa. Las diferencias más claras entre líneas respecto de  $I_x$  que las relativas al simple espesor cortical medio señalan que la causa final de esa remodelación diferencial debe radicar en la actividad de los agentes moduladores locales de la acción de los agonistas humorales del proceso de formación/reabsorción ósea en la especie. El aumento de resistencia diafisaria aparentemente superfluo en CBi/C indica que al menos uno de los factores subordinantes locales de esa remodelación es genéticamente segregable, y que su expresión puede resultar inadecuada respecto de la función de sostén a nivel de órgano.

1989

DETERMINACIÓN DE LA PERFORMANCE MECÁNICA FEMORAL EN RATONES HÍBRIDOS. DEMOSTRACIÓN DE EFECTOS MATERNO. J.L. Ferretti, G. Detarsio, F. Sosa, R. Di Masso, G. Celoria, M.T. Font. Centros de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico y de Genética Experimental, Facultad de Medicina, UNR, Rosario.

En ratones seleccionados por conformación corporal para alto peso y cola corta (CBi/c) y bajo peso y cola larga (CBi/l) se comprobó previamente que la tenacidad, rigidez y absorción de energía de la diáfisis femoral se adecuaron a la biomasa porque las propiedades biomecánicas del material óseo (módulo de elasticidad, stress elástico límite y absorción de energía) determinaron diferentes propiedades morfométricas (volumen, relación pared/luz y momento de inercia seccional), probablemente mediante la modulación del estímulo físico de la remodelación. El estudio de fémures de híbridos CBi/C a CBi/L y sus recíprocos mostró un efecto materno. El híbrido de madre CBi/H evidencia mejores propiedades mecánicas (48-55%,  $p < 0.01$ ) que el recíproco. Estas se compensaron en el híbrido de madre CBi/C con valores morfométricos superiores (28-38%,  $p < 0.001$ ) dando como resultado un rendimiento del hueso entero igual en ambos híbridos. Por otra parte, se observó sobredominancia parcial en la tenacidad y dominancia parcial en la rigidez. En cambio la absorción de energía en los híbridos fue similar a la de las líneas parentales, sugiriendo que esta propiedad sería la variable condicionante de equilibrio (homeostasis) observada en los grupos estudiados.

RENDIMIENTO MECÁNICO DE LA DIÁFISIS FEMORAL DE RATAS CON ESTADO HEMOLÍTICO NO COMPENSADO INDUCIDO POR FENILHIDRAZINA. J.L. Ferretti, R. Capozza, G. Cointry, R.M. Alippi, A.C. Barcelo, C.E. Bozzini. CEMFOC, Univ. Nac. de Rosario y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

El tratamiento de 12 ratas con peso inicial  $79,1 \pm 5,0$  g (n=5) y  $34,9 \pm 6,5$  (n=7) con 60 mg/kg de fenilhidrazina 2 veces por semana durante 1 mes indujo un estado hemolítico no compensado, a juzgar por el descenso del hematocrito y la presencia de reticulocitosis. El tratamiento redujo el incremento de la resistencia diafisaria femoral a la fractura (60 vs. 99 %) y a la deformación (85 vs. 136 %) respecto de 12 controles simultáneos. Las diferencias resultaron significativas al 1 % para los datos crudos y al 5 % cuando fueron ajustados a la biomasa. Estos efectos fueron debidos a un menor incremento del volumen y del espesor parietal diafisario, sin mayores cambios de la eficiencia arquitectónica de la distribución espacial del material (momento de inercia seccional) ni de los indicadores de calidad mecánica del material (stress elástico límite, módulo de elasticidad). Los datos mecánicos son congruentes con las observaciones en casos de hiperplasia eritroide humana de acelerado recambio óseo con osteopenia cortical difusa y exceso de osteoide. Los datos indican, además, que el tratamiento no afecta la calidad del tejido ni transforma los mecanismos reguladores que modulan direccionalmente la remodelación a partir del estímulo físico externo.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS DE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS EFECTOS DEL AMINO-PROPILEN-DIFOSFONATO (APD) SOBRE LA RESISTENCIA Y LA DEFORMABILIDAD DE LA DIÁFISIS FEMORAL DE RATA. J.L. Ferretti, G. Cointry, R. Capozza, E. Montuori, E. Roldán, A. Pérez Lloret. Centro de Estudios de metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultades de Medicina, Univ. Nac. de Rosario.

Antes demostramos que los efectos de un rango de dosis de 0.0045-45 mg/kg/d x 23 d ip de APD sobre la tenacidad de las diáfisis femorales de rata son bifásicos (refuerzo a bajas dosis y deterioro a altas). Un nuevo estudio con igual modelo y diseño (n = 7 por grupo) comprobó la existencia de zonas específicas de distribución

para las pares de valores de carga (W) y deformación (d) al límite de resistencia elástica: con 0.0045- 0.045 mg aumentó solamente W (mayor resistencia); con 0.45 mg aumentó W pero también d (mayor deformabilidad); con 1.4-4.5 mg solo aumentó d; con 14 mg aumento d y en algunos animales se redujo W, y con 160 mg hubo siempre baja W y alta d. El límite de seguridad clínica en estas condiciones sería entonces entre 4.5 y 14 mg/kg/d, si bien con 1.4 y 4.5 mg/kg/d el único efecto fue una reducción de la rigidez ósea. El volumen y la relación pared/luz diafisarios variaran directamente con el logdosis, y la calidad mecánica del material (stress, módulo de elasticidad) lo hizo inversamente. El momento de inercia seccional (indicador de la eficiencia arquitectónica de la distribución espacial del material) no varió quizá por bloqueo de la comunicación osteoblasto-osteoclasto necesaria para la adecuación remodelatoria al estímulo mecánico exógeno. Los resultados, en consecuencia reflejan un efecto positivo sobre la mineralización a dosis bajas y negativo a dosis altas, no compensado ente último por un incremento de masa ósea mecánicamente irrelevante por no estar adecuadamente calcificada y/o distribuida espacialmente. Estas consideraciones, surgidas del estudio de los efectos del APD sobre el hueso sano, debieran tenerse en cuenta al valorar la indicabilidad y los resultados de su empleo en la terapéutica de las osteopatías desmineralizantes humanas.

1990

RESPUESTA DEL CONTENIDO MINERAL Y DE LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS Y MECÁNICAS FEMORALES AL TRATAMIENTO CON EL NUEVO BISFOSFONATO DIMETIL-APD EN RATAS DE AMBOS SEXOS. J.L. Ferretti, N. Mondelo, J.R. Zanchetta. Centro de Est. de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR; Inst. de Invest. Metabólicas. (IDIM), Bs.As.

Dosis orales de 8 (n=15 machos, 15 hembras), 40 (15,15) y 200 (11,8) mg/kg/d, 6/sem, de dimetil-(aminohidroxi-propilideno)-1,1-bisfosfonato (dimetil-APD, bisfosfonato de 3ª. Generación) administradas a ratas desde los 3 hasta los 9 meses aumentaron sobre el control (10,10) la densidad mineral ósea (DMO, absorciometría bifotónica de rayos X: +38-67%) y, en menor proporción y solo en los machos, las propiedades estructurales (performance mecánica del hueso entero: resistencia: 5-15%, y rigidez: 4-21%) y el momento de inercia de la sección de fractura ( $I_x$ , indicador geométrico de la eficiencia de distribución del material sobre las paredes diafisarias: 13-37%) de sus fémures en flexión (diferencias significativas para 40 y 200 mg/kg). La estabilidad de las demás variables geométricas (área y relación pared/luz de la sección) y materiales (stress, strain, módulo de elasticidad) de las piezas sugirió que el determinante principal de la mejora en las propiedades estructurales fue la mayor inercia seccional (contrariamente a lo antes verificado utilizando APD, el dimetil-APD no parece haber bloqueado la comunicación osteoblasto-osteoclasto). La repercusión mecánica notablemente escasa del aumento de DMO pudo deberse (a) a una distribución predominante epifisaria del Ca incorporado, y/o (b) a una fuerte interacción del peso corporal en los resultados, que explicaría la aparente indemnidad de las hembras, más livianas, y que sugiere que el estímulo mecánico in vivo es esencial para la manifestación de estos efectos.

AUSENCIA DE HOMOLOGÍA GEOMÉTRICO-MECÁNICA EN LOS HUESOS LARGOS DE RATONES, RATAS Y NUTRIAS EN FLEXIÓN. INFERENCIAS FILOGENÉTICAS. E. Spiaggi, R. Capozza, G. Country, S. Vázquez, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR, Rosario.

No fue posible demostrar homología entre ni dentro de especies para las relaciones entre las propiedades geométricas (relación pared/luz RPL, área AF e inercia seccional  $I_x$ ) o estructurales (momento flector Mf, rigidez, absorción de energía AEE) y materiales (stress, strain, módulo de elasticidad E) de los fémures de 50 ratones (peso = 36.2±5.9 g) y 20 ratas (316±25 g), y de huesos comparables (3os. Metacarpianos) de 32 nutrias (*Myocastor coypus*, 4824±533 g), aún ajustando los valores a la biomasa. Los huesos de rata fueron mucho más resistentes (Mf = 549±52 vs. 62±5 N.mm, p<0.01) y masivos (AF = 24.0±2.5 vs. 4.0±0.4 mm<sup>2</sup>, p<0.001), pero poco más gruesos (RPL = 0.75±0.10 vs. 0.52±0.06, p<0.01), que los de ratón. Los huesos de nutria, similares en Mf y AF a los otros, tuvieron en cambio mucho mayor RPL (2.11±0.81, p<0.001). Inversamente a las otras especies, las propiedades estructurales de los huesos de nutria se ajustaron mejor a la RPL (variable asociada a AEE y a la resistencia al impacto, selectiva para especies cavadoras) que al  $I_x$  (indicador de la eficiencia arquitectónica de la distribución del material óseo diafisario, asociada a la resistencia estática). La RPL (también vinculada a la densidad ósea, variable selectiva para especies zambullidoras) fue inversa a E para las 3 especies juntas, reflejando la imposibilidad de producir huesos simultáneamente tenaces y rígidos. Estos resultados sugieren una determinación ecológica, mejor que filogenético, de las propiedades mecánicas óseas en los vertebrados superiores.

1991

DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DEL GROSOR DIAFISARIO POR LA CALIDAD MECÁNICA DEL MATERIAL ÓSEO EN SEIS ESPECIES DE VERTEBRADOS. V.G. Scheinsohn, M.A. Macchi, C.E. Bozzini, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. AIA-CONICET, Bs.As.; Centro para Estudio y Control de Materiales Dentales y Cátedra de Fisiología, Fac. de Odontología, UBA; IDIM, Bs.As., y CEMFOC-UNR-CONICET, Rosario.

La modelación ósea durante el crecimiento (determinante de la forma seccional de los huesos largos) se orienta espacialmente según el sentido de la estimulación mecánica cotidiana y la calidad del material. En roedores terrestres (ratas, ratones) esta condición implica una correlación negativa entre el momento de inercia seccional (indicador de la eficiencia de distribución del material), pero no del mero grosor promedio parietal (indicador geométrico no direccional), y el módulo de elasticidad (rigidez) del material determinados en flexión. En roedores zambullidores (nutrias), en los que la masividad ósea (condicionante del peso específico corporal) pesa selectivamente más que la eficiencia de distribución del material en la sección, la variable geometría asociada negativamente con la rigidez del material es el grosor parietal y no el momento de inercia. Esta última relación se cumple, sin embargo, analizando las diáfisis de las 3 especies citadas en conjunto, sugiriendo (1) que la selección

natural condicionada al hábito ecológico es un determinante más efectivo de la mecánica ósea que la vecindad filogenética entre especies, y (2) que, al menos para roedores, parece imposible la producción de huesos gruesos a partir de un material rígido. El presente estudio avala la extensión de esta proposición a huesos largos de especies no roedoras de hábitos terrestres (fémures, tibias y metapodios secos de camélidos *Lama guanicoe*, n = 17), zambullidoras (radios y cubitos secos de pinnípedos *Arctocephalus australis*, n=7), y aves (fémures frescos de pollo, n=18), cuyo grosor parietal y módulo de elasticidad se asociaron en forma gráficamente casi coincidente con la enunciada. Huesos de distinta conformación (costillas de pinnípedo) se apartaron de la relación, sin embargo, sugiriendo su dependencia con la forma natural de sollicitud mecánica.

**EVIDENCIA MECÁNICA, DENSITOMETRÍA E HISTOMORFOMÉTRICA DE QUE EL DIMETIL-PAMIDRONATO ES LA PRIMERA DROGA CONOCIDA CAPAZ DE AUMENTAR SIMULTÁNEAMENTE LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS Y MATERIALES DE LA DIAFISIS FEMORAL DE RATA.** J.L.Ferretti, S.O.Vazquez, N. Mondelo, E.Montuori, R.Capozza, G.Cointry, C.E.Bogado, J.R.Zanchetta. CEMFOC-CONICET-UNR, Rosario, Laboratorios Gador, e IDIM, Buenos Aires.

Habíamos demostrado efectos positivos del dimetil-pamidronato (Me2-APD, 8, 40 o 200 mg/kg/d x 6 meses, n=10-15 machos y 10-15 hembras/grupo) sobre la biomecánica diafisaria femoral de rata, no claramente correlacionados con la densidad mineral ósea (BMD, DEXA) M hueso entero. Extendimos ahora el estudio a la determinación fraccional de BM1) en el 1/3 medio (BMDmd) y a la histomorfometría de cortes no decalcificados del 1/3 distal femoral. Análisis de regresión simple y múltiple ( $R^2 = 0.550-0.890$ ) y de covariancia mostraron que los efectos positivos del tratamiento sobre las propiedades estructurales, dosis-dependientes e influenciados por el peso corporal, fueron determinados diferencialmente: la resistencia a la fractura mejoró por cambios en las propiedades geométricas (volumen, momento de inercia seccional,  $p < 0,001$ ) y la rigidez aumentó por variación de las propiedades materiales (stress elástico, módulo de elasticidad,  $p = 0.019$ ) asociadas con la BMDmd. La histomorfometría evidenció un aumento del 10-20% de masa ósea (Tr.BV/TV), un mayor número (Tb.N) y una menor separación (Tb.Sp) de las trabéculas, correlativos con el incremento de BMD pero inferiores a este en magnitud, sugiriendo que también se produjo un aumento en el grado de mineralización. De confirmarse estos hallazgos, el Me2-APD sería el único compuesto capaz de incrementar al mismo tiempo las propiedades geométricas y materiales óseas, sin desacoplar indeseablemente, como lo hace el compuesto madre APD, los "drifts" modelatorios diafisarios.

**EVIDENCIAS DENSITOMETRÍAS Y BIOMECÁNICAS DE LOS EFECTOS DEL PAMIDRONATO Y DEL DIMETIL-PAMIDRONATO SOBRE EL UMBRAL DE ACTIVACIÓN DEL MECANOSTATO DIAFISARIO FEMORAL EN RATAS OVARIECTOMIZADAS CON CIATICECTOMIA UNILATERAL.** J.L.Ferretti, N. Mondelo, R.Capozza, E.Montuori, J.R.Zanchetta. CEMFOC-CONICET-UNR, Rosario; Laboratorios Gador, e IDIM, Buenos Aires.

Se efectuó ciaticectomía izquierda (CX) a 6 ratas hembra de 2 meses con el objeto de alterar la relación de esfuerzos entre sus miembros inferiores, suprimiendo simultáneamente mediante ovariectomía la protección estrogénica contra la reabsorción ósea. El tratamiento oral de estos animales con 2, 4 u 8 mg/kg/d de pamidronato (APD) o 0.2, 0.4, 0.8 o 1.6 mg/kg/d de dimetil-pamidronato (Me2-APD) por 3 meses (n=6/grupo) aumentó la resistencia diafisaria femoral a la fractura con efecto dosis-respuesta hasta valores supernormales, especialmente del lado sobrecargado, debido al mantenimiento de valores altos de las variables geométricas (volumen diafisario, +8.5%; relación pared/luz, +14.4%; momento de inercia seccional, +12.3%), y al incremento de la resistencia mecánica del material (stress elástico límite, +21.7%) con efecto dosis-respuesta, respecto de los operados sin tratar. Del lado CX hubo cambios similares de resistencia del hueso integrado y del material óseo, pero no de las propiedades geométricas. El tratamiento aumentó en todos los casos la capacidad de absorción de energía por los huesos a valores supernormales. La mejora de las propiedades materiales se asoció con incrementos significativos del contenido mineral óseo (DEXA), reducido en los operados sin tratar y compensado por el tratamiento. Se interpreta que la ovariectomía sensibiliza al modelo para apreciar los efectos de los bisfosfonatos, que consistirían en una disminución del umbral de estimulación del mecanismo regulatorio de las propiedades mecánicas diafisarias en todos los casos.

**A DOSIS EQUIPOTENTES PARA EFECTOS ANTI-ANABÓLICOS GENERALES, EL DEFLAZACORT AFECTA MENOS NEGATIVAMENTE QUE LA BETAMETASONA LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS Y MECÁNICAS ÓSEAS EN LA RATA EN CRECIMIENTO.** J.L. Ferretti, A. Negri, D. Flores, J.R. Zanchetta. CEMFOC-CONICET-UNR, Rosario, e IDIM, Buenos Aires.

El deflazacort (DFZ), nuevo glucocorticoide que produce menor deterioro del balance cálcico, mantiene una relación de potencia de 2.5:1 con la betametasona (BMS) para efectos sobre crecimiento en ratas. Para establecer si dosis equipotentes según este criterio tenían o no igual repercusión sobre la mecánica ósea, se trataron ratas en crecimiento con 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 u 8 mg/kg/d (n = 6,11,10,11,10,5,5) de DFZ o con 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6 o 3.2 mg/kg/d (n = 11,10,10,11,11,6,6) de BMS sc durante 20 días, manteniéndose 15 controles simultáneos. Las curvas de crecimiento corroboraron equipotencia para cada par de dosis. Las propiedades estructurales diafisarias femorales (resistencia a fractura, rigidez) disminuyeron respecto del control a partir de dosis correlativamente más altas de DFZ (4 y 8 mg/kg/d,  $p < 0.01$ ) que de BMS (0.05 y 0.4 mg/kg/d,  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$ ), con diferencias crecientes entre tratamientos desde 0.25(DFZ)/0.1(BMS) mg/kg/d ( $p < 0.05$  a  $p < 0.001$ ). Efectos correlativos sobre la geometría diafisaria (volumen, momento de inercia seccional) sin cambios en las propiedades materiales (stress, módulo de elasticidad) tradujeron biomecánicamente la osteopenia corticoidea. Análogas diferencias entre tratamientos se observaron para las propiedades estructurales y geométricas ajustadas al peso, similares al control en los grupos BMS y superiores en los tratados con DFZ desde 0.25 mg/kg/d ( $p < 0.01$  a  $p < 0.001$ ). Para igual actividad anti-anabólica general, el DFZ parece afectar menos al esqueleto (con menor repercusión biomecánica) que la BMS.

REGULACIÓN MECÁNICA DE LA MODELACIÓN ÓSEA EN EL FÉMUR DE RATA. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, N. Mondelo, E. Montuori. J.R. Zanchetta. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario; Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), y División Investigaciones, Laboratorios Gador, Buenos Aires.

Las propiedades mecánicas de un hueso Integrado dependen de la calidad mecánica (propiedades materiales) y de la cantidad y distribución espacial (propiedades geométricas) del tejido. La densitometría volumétrica (BMDv; DEXA, Norland XR26, software específico) y el ensayo flector de los fémures de 45 ratas de 22 a 46 semanas (amplia heterogeneidad de propiedades geométricas) mostraron que: (1) El módulo elástico (E, que expresa la rigidez del material óseo) correlacionó positivamente con la BMDv. (2) El momento de inercia de la sección mediodiafisaria transversal ( $I_x$ , que expresa la eficiencia arquitectónica seccional resultante de la modelación diferencial mecánicamente orientada) correlacionó negativamente con el módulo elástico. (3) Las resistencias del hueso integrado a la deformación (rigidez diafisaria) y a la fractura (carga de fractura) dependieron directamente de  $I_x$  y no de E. (4) La rigidez, la carga de fractura y el  $I_x$  dependieron a su vez parcialmente del peso corporal. (5) No hubo correlación entre la rigidez o la carga de fractura y la BMDv. Queda originalmente definido un mecanismo retroalimentado que regula la resistencia diafisaria a la fractura secundariamente a la optimización de su resistencia a la deformación. La BMDv contribuye a la rigidez del material, y ésta, junto con la arquitectura seccional, determina la rigidez diafisaria. A mayor rigidez diafisaria, menor será la deformación producida por la carga del cuerpo en reposo o en movimiento, y menos eficiente la estimulación de los mecanorreceptores encargados de orientar localmente el trabajo modelatorio, efecto que repercute negativamente sobre el  $I_x$ . El  $I_x$  logrado, por una parte, contribuye a determinar la rigidez diafisaria (cerrando el ciclo de retroalimentación negativa); y por otro, determina la resistencia ósea a la fractura, explicando así la pobre influencia directa de la BMDv sobre la eficiencia mecánica diafisaria en muestras geoméricamente heterogéneas. El peso corporal determina el nivel cotidiano de estimulación modelatoria strain-dependiente. Cualquier influencia sobre él, o sobre los factores genéticos, endocrinos o nutricionales asociados al sistema estudiados antes por nosotros, explicará en este contexto la producción de los "efectos umbrales" propuestos teóricamente por Frost en 1986.

DIMORFISMO SEXUAL EN LAS PROPIEDADES DENSITOMETRÍAS, GEOMÉTRICAS Y MECÁNICAS FEMORALES, DE RATAS ADULTAS NORMALES. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, N. Mondelo, E. Montuori, J.R. Zanchetta. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario; Div. de Investigaciones, Laboratorios Gador e Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Las propiedades biomecánicas femorales de 25 ratas Wistar hembra normales de 5 a 11 meses difirieron respecto de las de 20 machos hermanos. Los machos fueron 50% más pesados. La rigidez del material óseo compacto (módulo elástico), correlativa en ambos sexos con la densidad mineral volumétrica (DEXA, equipo Norland XR-26, software específico;  $r = 0.92$ ,  $p < 0.001$ ), fue superior en las hembras (+ 31 %,  $p < 0.001$ ). Inversamente, la masa ósea (área seccional) y la eficiencia arquitectónica de su distribución espacial (momento de inercia seccional) fueron mayores en los machos (+27 y +62%,  $p < 0.001$ ). Como consecuencia de esta "compensación geométrica" de una menor calidad mecánica del material óseo en los machos, las propiedades mecánicas de los huesos integrados (resistencia a la deformación y a la fractura), normalmente dependientes de sus propiedades geométricas y materiales, resultaron equiparadas entre sexos ajustando sus valores a un peso corporal común. El material de los huesos de los machos, más dócil a la deformación, fue por eso más apto para absorber elásticamente energía al deformarse. Tal vez por esta razón, los mecanismos strain-dependientes reguladores locales de la modelación ósea respondieron más ampliamente que los de las hembras a la estimulación mecánica derivada del peso corporal. El aludido dimorfismo óseo puede explicarse, en consecuencia, en base a la existencia de un mecanismo contrarregulado de control biomecánico de la modelación ósea (mecanostato), modulado por la rigidez del material y ajustado a la biomasa a portar por la especie.

LA RECUPERACIÓN BIOMECÁNICA FEMORAL LUEGO DE RESTRICCIÓN PROTEICA EXTREMA EN LA RATA EN CRECIMIENTO DEPENDE DEL APORTE CÁLCICO. P. Rodríguez. M.L.P.M. de Portela, R. Capozza, G. Cointy, J.L. Ferretti. Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA; Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Bs.As., y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CIUNR-CONICET), Rosario.

Se investigó la repercusión de un distinto aporte cálcico luego de restricción proteica absoluta sobre las propiedades geométricas y materiales de la diáfisis femoral (determinantes de las propiedades mecánicas del hueso integrado) en 42 ratas. Los animales recibieron al destete una dicta normocálcica aprotéica (DAP) por 7-10 días, hasta reducir 20% su paso respecto de controles con dicta standard (CDS,  $n=6$ ). Un grupo fue sacrificado (PrO,  $n=9$ ), mientras otros 5 recibieron dicta de recuperación con 30% de proteínas pero con respectivamente 0.0, 0.2, 0.4, 0.6 ó 0.9% de Ca (Ca0, Ca2, Ca4, Ca6, Ca9;  $n = 6, 6, 6, 12, 3$ ) por 15 días. El deterioro ponderal porcentual por DAP al final de la restricción persistió en Ca0/Ca9 hasta el fin del experimento, correlativamente con una reducción del área seccional mediodiafisaria femoral similar a la de PrO (-15/-34%,  $p < 0.05$  /  $p < 0.001$  vs. CDS). La eficiencia arquitectónica seccional (geoméricamente expresada por el momento de inercia), reducida en PrO y Ca0 (-56 y -44% de CDS), creció a -34/-19% de CDS en Ca2/Ca9 ( $p < 0.001$  /  $p > 0.05$  vs. CDS). La rigidez y la resistencia de las diáfisis integradas aumentaron desde -85 y -70% de CDS en Ca0 ( $p < 0.001$  vs. CDS) hasta igualar a CDS en Ca9. Correlativamente, la rigidez (módulo elástico) y la resistencia (stress máximo) del material óseo crecieron desde -75 y -45% de CDS en PrO y Ca0 ( $p < 0.001$  vs. CDS) hasta +38 y +23% de CDS en Ca9 ( $p < 0.05$ ). Esto demuestra que la restricción proteica afecta los componentes resistivos geoméricos (alométricos y arquitectónicos) derivados de la regulación mecanostática de la modelación, mientras que el aporte cálcico gobierna la calidad mecánica del material óseo en la especie.

DENSITOMETRÍA Y BIOMECÁNICA FEMORAL DE RATAS JÓVENES TRATADAS AISLADA O COMBINADAMENTE, CON METILPREDNISONA Y/O MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO. A.L. Negri, R.F. Capozza, G.R. Cointry, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario; Instituto Latinoamericano de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador; e Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

El tratamiento de 6 ratas Wistar en crecimiento con 20 mg/kg/d sc de metilprednisona (MPS) durante 30 días redujo la resistencia a la deformación y a la fractura de sus diáfisis femorales respecto de 4 controles (-41.9 y -30.4%,  $p < 0.001$  y  $p < 0.001$ ) por disminución del área y del momento de inercia seccionales (-22.2 y -31.5%,  $p < 0.001$  y  $p < 0.001$ ), sin afectar la calidad mecánica ni la densidad volumétrica del material (equipo Norland XR-26, software específico). Estos datos configuraron un adecuado correlato biomecánico de la osteopenia corticoide. El ajuste de valores al peso corporal redujo pero no eliminé estas diferencias. La adición simultánea de monofluorofosfato de sodio al agua de bebida (MFPNa, 720 mg/l, 100 mg/l de F,  $n=7$ ) falló en prevenir estos efectos. El tratamiento con MFPNa solamente ( $n=4$ ) no alteró las propiedades estructurales (resistencia a deformación y fractura), geométricas (área e Inercia seccionales) ni materiales (stress máximo, módulo de elasticidad, densidad mineral) femorales.

A la dosis ensayada, el efecto de la MPS se asimila al máximo obtenido previamente, con cortisol, betametasona o deflazacort (Ferretti et al, *Calcif. Tiss.Int.*50:49,1992, y *Bone Miner.* 17(S1):213,1992) sobre similar modelo. La cantidad suministrada de MFPNa no parece suficiente para prevenir estos efectos ni para alterar las propiedades mecánicas del hueso compacto en la especie.

EFFECTOS DE LA INMOVILIZACIÓN Y DE LA SOBRECARGA MECÁNICA SOBRE LA DENSITOMETRÍA Y LA GEOMETRÍA SECCIONAL FEMORAL EN RATAS OVARIETOMIZADAS. D. Ke, W.S.S. Jee, R.F. Capozza, G. Cointry, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Radiobiological Division, University of Utah, Salt Lake City (USA), Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Bs.As., y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario.

Se investigó el efecto de la inmovilización y de la sobrecarga mecánicas sobre las propiedades geométricas y materiales femorales en ratas, y su repercusión sobre la performance mecánica de los huesos integrados, en ausencia de estrógenos ováricos. Ocho ratas Wistar, inmediatamente de ser ovariectomizadas (OVX) a los 3 meses de edad, sobrellevaron una inmovilización mecánica (IM) del miembro posterior derecho, descargándose correspondientemente el fémur homolateral y sobrecargándose el contralateral. Otras 7 de igual edad permanecieron como controles OVX no inmovilizadas (COVX), y 7 adicionales como controles sham (CS). Sus fémures fueron sometidos a densitometría volumétrica (DEXA, Norland XR-26, software específico) y a un ensayo flector tras un período experimental de 60 d. La OVX incrementó el peso corporal; redujo levemente la geometría seccional (área, momento de inercia), y más notablemente la calidad mecánica del material óseo compacto (stress elástico máximo: -22%; módulo elástico: -30%;  $p < 0.05$ ) respecto del CS. Como resultado, disminuyó ligeramente la resistencia diafisaria femoral (relación carga/deformación, carga de fractura) ajustada a un peso corporal común. La IM redujo aun más la resistencia diafisaria a la deformación y a la fractura (-7.0 y -7.5% vs. COVX,  $p < 0.05$  vs. CS), con poco cambio de geometría seccional y de calidad material. La sobrecarga mecánica aumentó significativamente la carga de fractura (+20%,  $p < 0.001$  vs. COVX), principalmente por una mejora importante del área y la inercia seccional ajustadas al peso (+7 y +20%,  $p < 0.05$ ), sin cambios significativos de la calidad del material óseo. Estos resultados apoyan la hipótesis de que, en el modelo sensibilizado por OVX, la historia de estimulación mecánica in-vivo parece ser un determinante significativo de las propiedades geométricas diafisarias (no así de la calidad mecánica del material óseo), con importante repercusión sobre las propiedades mecánicas integradas a nivelar la especie. Los efectos podrían explicarse a través de modificaciones del umbral estimulador para el disparo de la fase reabsortiva del mecanismo mecanostático que gobierna localmente la modulación direccional de la modelación ósea.

EFFECTO PREVENTIVO DE LA PROSTAGLANDINA-E2 SOBRE LA REPERCUSIÓN DENSITOMÉTRICA Y BIOMECÁNICA DE LA OVARIETOMIA EN EL FÉMUR DE RATA. W.S.S. Jee, X.J. Li, R. Capozza, G. Cointry, M. Bardelli, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Radiobiological Division, University of Utah, Salt Lake City (USA); Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Bs.As., y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario.

La prostaglandina-E2 (PGE2), inductora de mejora histomorfométrica trabecular ósea en ratas normales (Ke et al, *Bone* 12:173,1991) y ovariectomizadas (OvX), previno a dosis de 1 (PG-1,  $n=7$ ) ó 6 mg/kg/d (PG-6,  $n=8$ ) sc por 60 días el deterioro densitométrico y biomecánico diafisario de ratas Sprague-Dawley post-OvX peripuberal. En controles operadas (COvX,  $n=6$ ), la resistencia diafisaria a la fractura fue 23% inferior a la de controles sham (CS,  $n=6$ ,  $p < 0.001$ ) debido (a) a una menor resistencia específica del material óseo (stress elástico máximo, -25%,  $p < 0.001$ ) correlativa con una menor densidad mineral, y (b) a una leve deterioro de masa y arquitectura óseas (momento de inercia seccional). La PGE2 aumentó la resistencia a la fractura a -15% (PG-1,  $p < 0.05$  vs. COvX,  $p < 0.001$  vs. CS) y -10% de CS (PG-6,  $p > 0.05$  vs. CS), normalizando la densidad mineral, pero también aumentando el área y el momento de inercia seccionales a valores supernormales (+17 y +15% en PG-6 vs. CS), con efecto dosis-respuesta. Las correlaciones naturalmente negativas entre la calidad material (expresada por el módulo elástico) y la calidad arquitectónica seccional diafisaria (expresada por el momento de inercia) óseas se manifestaron a distintas alturas gráficas para cada grupo: OvX lo hizo a menor altura que CS, en tanto PG1 y PG2 evidenciaron una recuperación dosis-dependiente de la relación, compatible con un efecto a nivel del mecanostato que gobierna la remodelación en función de la rigidez ósea. En concordancia con la histomorfometría estudiada previamente, el efecto protector de la PGE2 contra el deterioro biomecánico por OvX reconoce la participación de un importante estímulo de la formación ósea con adecuada disposición espacial del material neoformado, que jerarquiza el papel de los efectos sobre los componentes geométricos por sobre el de la variación de la calidad mecánica del material.

ALTERACIONES DENSITOMÉTRICAS, TOMOGRÁFICAS, HISTOMORFOMÉTRICAS Y BIOMECÁNICAS FEMORALES PRODUCIDAS POR LA INTOXICACIÓN ALUMÍNICA CRÓNICA EN RATAS. G.R. Cointry, A.L. Negri, S.O. Vázquez, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), Rosario; Instituto Latinoamericano de Investigaciones Médicas, Universidad del Salvador; e Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Las consecuencias biomecánicas de la acumulación ósea de Al no están definidas. Con el objeto de describirlas, se intoxicaron 7 ratas hembra de 90 días con 3 dosis ip semanales de 80 mg/kg de Al(OH)<sub>3</sub> en glicerol al 20% x 26 semanas, controlándose otras 7 inyectadas con el vehículo. El grado de intoxicación quedó determinado por la aluminemia al fin del tratamiento (AAS electrotérmica con horno de grafito; 60±/20 vs. 10±/4 ug/l, p<0.005) y por la acumulación aluminica en más del 60% de la superficie de revestimiento trabecular (histomorfometría de secciones no decalcificadas teñidas con Goldner y aluminon). No se observó acumulación de osteoide en los tratados, sino una inhibición de la actividad celular y de la mineralización, compatible con la imagen de enfermedad ósea aplásica. El tratamiento redujo la BMD (DEXA, 9.6%, p<0.05), la BMD volumétrica cortical y trabecular (pQCT; 2.0%, p<0.10 y 14.7 %, p<0.05), la carga de fractura (4.6%, p<0.05), el stress elástico máximo óseo (12.8%, p<0.01) y el módulo elástico del material óseo (12.5%, p<0.10). La arquitectura seccional mejoró, en cambio (momento de inercia; 10.7%, p<0.05). La correlación, normalmente negativa, de las variables geométricas (momento de inercia, y) con las propiedades materiales óseas (módulo elástico, x), mostró un desplazamiento arriba y a la izquierda de la curva correspondiente a los tratados, indicando el logro de una mejor arquitectura seccional para iguales valores de calidad mecánica del material, y valores en general bajos de esta última. Los resultados obtenidos son congruentes con una disminución de la calidad del material óseo por el tratamiento (inhibición de la formación y el crecimiento de los cristales), no compensada biomecánicamente por la mejora arquitectónica seccional diafisaria (momento de inercia). Esto, unido a la evidencia histomorfométrica de un bajo turnover, expresa una insuficiencia del mecanostato que gobierna normalmente la modelación diafisaria en función de la rigidez ósea; tanto más si se tiene en cuenta la mayor deformabilidad del material (módulo elástico) verificada en los tratados, lo que, para pesos corporales similares, significa una mayor estimulación de los mecanismos implicados a nivel celular.

TRATAMIENTO SECUENCIAL CON INMOVILIZACIÓN/SOBRECARGA, PTH ANABÓLICA Y CALCITONINA, 17-b-ESTRADIOL O RISEDRONATO. ESTUDIO HISTOMORFOMÉTRICO, TOMOGRÁFICO Y BIOMECÁNICO EN HUESOS LARGOS DE RATA. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, G.R. Cointry, S. Morillo, J.R. Zanchetta, Y.F. Ma, W.S.S. Jee. Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, y Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

Ratas de 7 meses sometidas a inmovilización (IM) de una pata trasera con sobrecarga (SC) de la otra desde 1 mes antes hasta el fin del estudio ("I") fueron tratadas con PTH ("IP", 200 ug/kg/d se x 75d), seguida o no ("IPw") por inyecciones de calcitonina ("IPCT", 10 ug/kg/d), 17-b-estradiol ("IPE", 10 ug/kg/d) o risedronato ("IPR", 5 ug/kg/2/sem) durante 90 días más, observándose controles intactos ("C") o IM/SC tratados con calcitonina ("ICt"), estradiol ("IE") o risedronato ("IR") sin PTH previa. La resistencia diafisaria femoral a la deformación y fractura en las patas SC fue mayor en IP que en I, con pérdida parcial del efecto en IPw, y resultados intermedios en IPCT, IPE e IPR. No se observaron efectos biomecánicos en las patas IM ni en los animales ICt, IE o IR. Cambios paralelos en el área y el momento de inercia seccionales diafisarios indicaron efectos mecánicamente significativos de los tratamientos secuenciales sobre la geometría ósea. Sin embargo se observaron asimismo aumentos paralelos, menores pero significativos, en la BMD volumétrica cortical (vCtBMD, determinada por pQCT), indicando la producción de efectos también sobre las propiedades materiales óseas. A diferencia de los efectos biomecánicos, los cambios geométricos fueron evidentes en ambas patas, sugiriendo que, en los miembros IM, el material óseo adicionado habría resultado mecánicamente inefectivo, en congruencia con evidencias histomorfométricas de una deficiente mineralización en esas condiciones. En todos los animales estudiados, las correlaciones entre las variables geométricas diafisarias (y) y la vCtBMD (x) fueron negativas, indicando la integridad del mecanismo modelatorio mecanostático que controla la arquitectura seccional en función de la calidad del material óseo (Bone 14:265,1993). Sin embargo, las condiciones "SC" y "tratado con PTH" implicaron un desplazamiento hacia arriba de las correspondientes curvas, expresando la producción de un mejor diseño geométrico seccional para una igual calidad del material en esos grupos. Se concluye que la PTH mostró efectos anabólicos óseos transitorios a las dosis ensayadas, con repercusión favorable sobre la biomecánica ósea derivados de mejoras en las propiedades geométricas y materiales del hueso cortical. Parece posible mantener parcialmente esta acción por tratamiento ulterior con inhibidores de la reabsorción. La evidencia experimental demuestra una fuerte interacción de la estimulación mecánica externa en la producción de todos estos efectos.

ANÁLISIS BIOMECÁNICO Y TOMOGRÁFICO COMPUTARIZADO (pQCT) DE LA CURVA COMPLETA DE DOSIS/EFFECTO DE LA DEXAMETASONA (DMS) SOBRE LA ESTRUCTURA DIAFISARIA FEMORAL EN LA RATA EN CRECIMIENTO. O.H. Gaffur, R. Capozza, G. Cointry, J.R. Zanchetta, C. Bozzini, M.I. Olivera, C.E. Bozzini, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, CIUNR-CONICET), UNR, Rosario, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM-FIM), y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, UBA, Buenos Aires.

Las propiedades geométricas y materiales óseas son igualmente importantes para la determinación del riesgo fracturario. Este trabajo describe su variación debida al tratamiento con DMS (16, 32, 64, 125, 250, 500, 1000, 2000 o 4000 ug/kg/d se x 4 semanas, n=7 por grupo) en fémures de ratas jóvenes. La resistencia diafisaria a la deformación y a la fractura en flexión se redujo en proporción a la dosis, paralelamente a las propiedades geométricas óseas (pQCT; área y momento de inercia de la sección transversal; siempre p<0.001) y a la ganancia



de peso corporal. Este efecto correspondería a la acción anti-anabólica general demostrada antes administrando cortisol, betametasona, metil-prednisona o deflazacort (JBMR 4:S273,1989; B&M 17:S213,1992; CTI 50:49,1992; JBMR 8:S271,1993), en consonancia con nuestra descripción biomecánica de la osteopenia corticoide (reducción de la masa ósea, con poco cambio en las propiedades materiales; ICCRH, 1986). Sin embargo, el análisis de los scans transversales mediodiafisarios (pQCT) permitió detectar en este estudio una disminución dosis-dependiente de la densidad mineral volumétrica cortical diafisaria (vCtBMD, variable clásicamente asociada a la calidad mecánica del material óseo), que obligaría a replantear ese concepto, al menos para la DMS. La representación gráfica tridimensional permitió apreciar la participación independiente de los cambios geométricos y materiales en la determinación de los efectos sobre la aptitud mecánica ósea. La correlación (normalmente negativa; Bone 14:265,1993) entre las variables geométricas óseas (y) y la vCtBMD (x), que expresa la naturaleza mecanostática del mecanismo que regula la modelación ósea (geometría seccional) en función de la calidad del material (vCtBMD), resultó positiva para el conjunto de huesos estudiados. Esto expresa una fuerte acción de la DMS sobre el mecanostato óseo, resultante de efectos negativos dosis-dependientes sobre no menos de dos niveles distintos de organización biológica del esqueleto: el celular (evidenciado por la disminución de la vCtBMD) y el tisular (demostrado por la reducción de las variables geométricas óseas), con grave repercusión biomecánica sobre el hueso integrado como órgano.

**CAMBIOS INDUCIDOS POR LA INMOVILIZACIÓN O LA SOBRECARGA MECÁNICA SOBRE LAS PROPIEDADES HISTOMORFOMÉTRICAS, GEOMÉTRICAS, MATERIALES Y ESTRUCTURALES ÓSEAS EN RATAS OVARIETOMIZADAS.** J.L. Ferretti. H.Z. Ke. B.Y. Lin, R.F. Capozza, G.R. Cointry, J.R. Zanchetta. W.S.S. Jee. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC. CIUNR-CONICET). Rosario: Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires; y Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

Ambos fémures y tibias de ratas sham (7) u ovariectomizadas (OX) a los 90 días, estas últimas sometidas (7) o no (8) a sobrecarga mecánica (OX+SC) de una pata trasera por inmovilización (OX+ IM) contralateral por 60 días, fueron objeto respectivamente de estudios biomecánicos e histomorfométricos. La OX redujo las propiedades materiales diafisarias, en congruencia con un aumento de la reabsorción osteoclástica y de la porosidad intracortical, con poco cambio de las propiedades geométricas respecto del nivel sham. La adición de IM fue intrascendente respecto de la OX sola. Los fémures OX+SC, en cambio, mostraron una rigidez igual al sham, y resistencia a la fractura y propiedades geométricas supernormales, con poco cambio de la BMD y de las propiedades materiales óseas, así como de la tasa de aposición mineral (MAR de Parfitt). La SC aumentó las propiedades mecánicas diafisarias paralelamente al momento de inercia de la sección, a la tasa de formación ósea (BFR de Parfitt) perióstica y al ancho cortical mínimo, pero no modificó el área transversal cortical, respecto de OX+IM. Las correlaciones negativas entre el momento de inercia seccional (indicador arquitectónico, dependiente de la modelación ósea) y el módulo elástico del material óseo (indicador de calidad, determinante negativo del primero) mostraron diferente altura para OX ú OX+IM (más baja) y para OX+SC (más alta) que para el sham. Las diferencias entre patas SC e IM en rigidez diafisaria o en momento de inercia seccional (pero no en carga de fractura ni en área seccional) fueron proporcionales al peso corporal del animal. Algunos puntos negativos a la izquierda de las gráficas permitieron estimar un peso de 260 g como el determinante de la "deformación efectiva mínima" (Minimum Effective Strain, MES de Frost) para la estimulación del mecanostato femoral en el modelo. Se concluye que la OL compensó o sobrecompensó la pérdida de propiedades mecánicas corticales por OX, en asociación con mejoras en las propiedades geométricas antes que en las materiales, afectando el umbral del mecanostato óseo que modula direccionalmente la modelación diafisaria (mayormente por aposición subperióstica diferencial por zonas, detectable por cambios en el momento de inercia) en función de la deformación ósea regional cotidiana dependiente del porte de la biomasa (Bone 14:265,1993). Además, la rigidez, antes que la resistencia diafisaria, pareció ser la variable primariamente regulada por el mecanostato en la especie, en congruencia con las hipótesis filogenéticas en boga.

**RELACIÓN ENTRE EL DISEÑO Y LA FUNCIONALIDAD DE LOS INSTRUMENTOS ÓSEOS PREHISTÓRICOS DE TIERRA DEL FUEGO Y LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS PARA SU CONFECCIÓN.** V. Scheinsohn, J.L. Ferretti. Asociación de Investigaciones Antropológicas (AIA-CONICET), e Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM-FIM), Buenos Aires.

Este trabajo pretende, correlacionar las propiedades mecánicas de las materias primas óseas utilizadas, con el diseño y la función de los instrumentos confeccionados por las sociedades que iniciaron el aprovechamiento de materiales esqueléticos en Tierra del Fuego desde hace 6.000 años. Con ese objetivo, se realizaron ensayos de flexión a 3 puntos de probetas extraídas de las díafisis de los huesos-soporte (metapodios de guanaco, cúbito y radio de pinnípedos, húmeros de cormorán, y huesos diversos de cetáceo) sub-actuales del mismo tipo que los utilizados para la confección de instrumentos cuya morfología se atribuye etnográficamente a distintos modos de acción (penetración con impacto, directa o como intermediario, penetración sin impacto; palanca; presión). Los resultados permitieron generar un ranking decreciente de las distintas propiedades para las diferentes materias primas: resistencia a la fractura (pinnípedo, guanaco, ave, cetáceo), rigidez de la pieza (guanaco, pinnípedo, ave, cetáceo), absorción elástica de energía por el hueso entero (pinnípedo, ave, guanaco, cetáceo), área de sección transversal (guanaco, pinnípedo, ave, sin considerar cetáceo), momento de inercia de la sección (guanaco, pinnípedo, ave, sin considerar cetáceo), y rigidez del material o módulo de elasticidad (ave, guanaco, pinnípedo, cetáceo). Se observó una asociación entre las potencialidades mecánicas de cada hueso-soporte y la función que hipotéticamente desempeñó el instrumento con él fabricado. Determinados modos de acción habrían requerido alta rigidez del material (penetración sin impacto), en tanto para otros habrían resultado preferibles una alta capacidad de absorción elástica de energía (penetración con impacto como intermediario), un alto momento de inercia de la sección (palanca actuante en flexión), una importante área seccional con alta rigidez diafisaria (presión), o un diseño especializado con relativamente baja rigidez del material (penetración con impacto directo para uso en

arpón con punta destacable). En el caso de las puntas dentadas, se prefirió la modificación morfológica del hueso-soporte (que, por tratarse de cetáceo, no ofrecía limitaciones de índole geométrica) por encima del valor intrínseco de sus propiedades mecánicas. En conclusión, y con esta última salvedad, los huesos seleccionados fueron en general los más aptos, en relación con su funcionalidad y sus propiedades mecánicas.

1994

ESTIMACIÓN TOMOGRÁFICA NO INVASIVA DE LA RESISTENCIA A LA FLEXIÓN O A LA TORSIÓN DEL RADIO HUMANO. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, G. Tysarczyk-Niemuyser, H. Schiessi, J.R. Zanchetta. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Rosario; Fundación de Investigaciones Metabólicas, Bs. Aires, y Stratec Medizintechnik, Birkenfeld, Alemania.

La tomografía computada periférica cuantitativa (pQCT) permite determinar estimadores de calidad ósea tisular (DMD volumétrica cortical, vCtBMD) y arquitectónica (momentos de inercia de la sección en relación con los posibles eje de flexión,  $I_x$  e  $I_y$ , a con el eje del hueso, momento "polar" de resistencia,  $I_p$ ) en huesos largos en forma no invasiva. Hemos validado mecánicamente un índice tomográfico de la resistencia a la flexión de la diáfisis femoral de rata calculado mediante el simple producto  $I_x \cdot vCtBMD$ , cuya correlación con la carga real de fractura fue muy superior a las corrientemente informadas a partir de determinaciones densitométricas standard (DPA, DEXA). Este estudio pretende evaluar la resistencia del radio humano en flexión o torsión, calculando en forma similar un "índice de strain-stress" (SSI), que hemos desarrollado con datos obtenidos por pQCT basándonos en la teoría de estabilidad de las estructuras mecánicas. El algoritmo aísla el área cortical y calcula su centro de masa, su  $I_p$ , su excentricidad máximo  $R_{max}$ , y el momento de resistencia estructural  $R_p = I_p/R_{max}$ , del cual es función el SSI. Se determinó el SSI en secciones tomográficas tomadas de la región del radio situada un 4% de la longitud del cúbito en sentido proximal al extremo distal radial (zona de la fractura de Colles) en una muestra de población humana normal. El SSI no varió con la edad (20-79 años) en 91 hombres estudiados, pero cayó luego de los 52 años en las mujeres ( $n = 88$ ), exhibiendo una potencia discriminante entre sexos del 90 al 100%. En otras 338 mujeres sanas de 16-86 años, el SSI cayó también significativamente desde  $66.8 \pm 5.1$  (<52 años,  $n=129$ ), en tanto se ubicó por debajo de un "umbral mecánico" = 61.5 en 48 de 49 fracturadas de muñeca contralateral ( $51.7 \pm 9.5$ ) estudiadas adicionalmente. El mismo algoritmo de cálculo para el SSI, aplicado a la región medio-diafisaria radial (donde la incidencia fracturaria no cambia en la vida) arrojó valores constantes a todas las edades. Esta evidencia sugiere fuertemente que el SSI propuesto constituye un estimador no invasivo confiable de la resistencia radial a la flexión o a la torsión en humanos, en términos mecánicos, cuya aplicación debería potencialmente superar, en poder predictivo del riesgo fracturario, a la de la estimación corrientemente derivada de determinaciones densitométricas standard.

DETERMINACIÓN TOMOGRÁFICA NO INVASIVA (pQCT) DE LA RESISTENCIA DIAFISARIA FEMORAL A LA FRACTURA EN FLEXIÓN EN RATAS. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, J.R. Zanchetta. CEMFoC (CIUNR-CONICET), UNR, Rosario, y Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM), Bs. Aires.

La resistencia ósea depende de la calidad del material y de la eficiencia de su distribución arquitectónica respecto de la acción de la fuerza deformante. En huesos largos, la primera propiedad está dada por el módulo elástico, proporcional a la BMD volumétrica (vCtBMD); y la segunda por el momento de inercia de la sección transversal ( $I_x$ ). La tomografía periférica cuantitativa (pQCT) permite determinar vCtBMD e  $I_x$  con exactitud y precisión, y aproximar así un índice original no invasivo de la resistencia en flexión, que proponemos como Bone Strength Index:  $BSI = vCtBMD \text{ (mg/cm}^3\text{)} \cdot I_x \text{ (mm}^4\text{)}$ . Para validar mecánicamente este BSI, la determinamos con un equipo Stratec XCT-960 en las diáfisis de 206 fémures de ratas hembra tratadas (a) con 15-500  $\mu\text{g/kg/d}$  sc de dexametasona (que redujo ambas variables, vCtBMD a  $I_x$ ) de la 5a. a la 9a. semana de edad, o (b) con 80  $\text{mg/kg}$  3/sem ip de  $\text{Al(OH)}_3$  (que redujo la vCtBMD pero aumentó el  $I_x$ ) del 4o. al 10o. mes de edad, y de sus respectivos controles sin tratar. Los huesos fueron luego tentados mecánicamente en flexión. El BSI correlacionó muy ajustadamente con la carga real de fractura (CF) de todos los huesos ( $CF \text{ (N)} = 7.4 + 19.74 \text{ BSI}$ ;  $r = 0.940$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.883$ ,  $SEE = 17.5 \text{ N}$ ), aproximando el origen. Esta correlación, mucho mejor que la que podría obtenerse a partir de cualquier medición densitométrica (DEXA) de la masa ósea, fue independiente del tamaño y de la condición del animal a lo largo del amplio rango de edades y pesos estudiados. Un índice similar, expresado directamente en N:  $BSI^* = E \cdot I_x / (B \cdot L)$  ( $B =$  distancia máxima del córtex al "eje neutro" del hueso;  $L =$  longitud del fragmento ósea ensayado), imposible de ser determinado en forma no invasiva pero basado en parámetros mecánicos verdaderos, correlacionó igualmente bien con la CF, en forma lineal ( $r = 0.928$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.851$ ) y comprendiendo el origen, mostrando un error proporcional ( $b = 0.734 \pm 0.022$ ) atribuible a una subestimación sistemática (previsible) del E, y con muy baja SEE (19.4 N). Se interpreta que tanto la excelente correlación BSI vs. CF como la representatividad del BSI\* convalidan el cálculo propuesto del BSI. En consecuencia, se propone el BSI ( $= I_x \cdot vCtBMD$ ) como estimación no invasiva de la resistencia ósea a la flexión en estudios transversales a seriados en modelos animales in vivo; así como su fácil adaptación al estudio de efectos farmacológicos sobre la biomecánica ósea humana.

ESTUDIO TOMOGRÁFICO Y BIOMECÁNICO DEL EFECTO ANABÓLICO DE LA PTH SOBRE EL FÉMUR DE RATA CRÓNICAMENTE INMOVILIZADO O SOBRECARGADO. R.F. Capozza, J.L. Ferretti, Yan-Fei Ma, G. Cointry, J.R. Zanchetta, W.S.S. Jee. CEMFoC (CIUNR-CONICET), UNR, Rosario; Fundación de Investigaciones Metabólicas, Bs. Aires, y Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, USA.

El empleo de agentes osteoactivos anabólicos como ya demostramos antes para la PGE2, ofrece las mejores perspectivas para el tratamiento futuro de los estados osteopélicos humanos. La investigación de sus efectos sobre las propiedades mecánicas óseas constituye el mejor recurso para valorar su potencialidad terapéutica. Con el objeto de analizar meconásticamente los efectos anabólicos óseos de la PTH a dosis bajas intermitentes (200  $\mu\text{g/kg/d}$  sc m 75 d), la administramos a 3 grupos de 7 ratas de 6 meses que sobrellevaban

inmovilización de una pata trasera y sobrecarga mecánica de la otra. Dos de ellos siguieron en observación por respectivamente 15 y 90 días luego de suspender el tratamiento, controlándose simultáneamente grupos sin tratar, inmovilizados o Intactos. La PTH aumentó considerablemente la tasa de formación ósea (BFR, histomorfometría) y el área de sección (CSA; +60 a +100%,  $p < 0.001$ , tomografía computada periférica cuantitativa -pQCT-) y levemente la densidad mineral volumétrica (vCtBMD; +7%,  $p < 0.01$ ; pQCT) corticales mediodiafisarias y metafisarias distales femorales en ambas patas por igual pero mejoró la resistencia diafisaria a la fractura en flexión (test destructivo a 3 puntos) solamente en las patas mecánicamente sobrecargadas (+17%,  $p < 0.01$ ). Estos efectos desaparecieron parcial (15 d) o totalmente (90 d) luego de suspender el tratamiento. Los resultados observados en ambas patas expresan efectos anabólicos directos de la PTH (lamentablemente transitorios) sobre la modelación diafisaria. Su repercusión biomecánica exclusivamente en las patas activas sugiere, sin embargo, su dependencia del sistema mecanostática que adecua la modulación a la rigidez del material ósea, cuyo punto de referencia habría sido desplazado por el tratamiento. Más aun, la evidencia sugiere que la estimulación mecánica constituya un elemento *permissivo* para la producción de los efectos anabólicos estudiados. Esto concuerda con una revolucionaria proposición, hay en boga en los centros de investigación de avanzadas "Los agentes osteoactivos conocidos no hacen sino *potenciar los efectos* de la actividad física sobre el esqueleto".

CAMBIOS HISTOMORFOMÉTRICOS, TOMOGRÁFICOS (pQCT) Y MECÁNICOS PROVOCADOS POR LA ACUMULACIÓN CRÓNICA DE ALUMINIO EN RATAS. INTERPRETACIÓN MECANOSTÁTICA. G.R. Cointy, A. Negri, S.O. Vázquez, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Rosario; Inst. Latinoamericano de Inv. Médicas, Univ. del Salvador; y Fundación de Investigaciones Metabólicas, Bs. Aires.

Para describir las consecuencias biomecánicas de la acumulación ósea de Al, 46 ratas hembra de 90 días recibieron 80 mg/kg de Al (OH)<sub>3</sub> ip 3/sem x 26 semanas, tratándose otras 46 con sólo el vehículo. La aluminemia final (AAS electrotérmica) fue de  $60 \pm 20$  vs.  $10 \pm 4$  ug/l,  $p < 0.005$  y el depósito aluminico cubrió más del 60% de la superficie trabecular (histomorfometría; Goldner y aluminio). No se observó exceso de osteoide en los tratados, sino inhibición de actividad celular y mineralización (enfermedad ósea aplásica). Los fémures se estudiaron mediante tomografía computada cuantitativa periférica mediodiafisaria (pQCT, Stratec XCT-960), determinándose la densidad mineral volumétrica cortical (vCtBMD), el área cortical (A) y su momento de inercia (Ix, indicador de la calidad arquitectónica), y se los ensayó luego en flexión. Es normal en la especie una asociación negativa entre la calidad arquitectónica (Ix) y la rigidez del material cortical diafisario (E), que expresa la respuesta mecanostática de la modelación ósea ante cambios de la deformabilidad tisular. El tratamiento redujo E, posiblemente por disminuir paralelamente la vCtBMD. Correlativamente se produjo un aumento del Ix por sobre el control (mejora de la modelación diafisaria). Esta respuesta no fue suficiente, sin embargo, para compensar la baja calidad tisular, de modo que la rigidez y la resistencia diafisarias (proporcionales a ambos, Ix y E) fueron menores que la del control. Se interpreta que el tratamiento deterioró la calidad tisular por reducir la vCtBMD (y quizá también la eficiencia reparatoria de microfracturas por el tejido), evocando una respuesta mecanostática suficiente para mejorar modelatoriamente la arquitectura diafisaria, pero no para compensar la repercusión de la baja calidad del tejido sobre las propiedades mecánicas del hueso integrado como órgano.

COMPARACIÓN DE LAS CURVAS COMPLETAS DE EFECTOS ANTI-ANABÓLICOS DEL CORTISOL, EL DEFLAZACORT, LA BETAMETASONA Y LA DEXAMETASONA SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECÁNICA FEMORAL EN RATAS JÓVENES. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, G.R. Cointy, O.H. Gaffuri, S. Morillo, C.E. Bozzini, J.R. Zanchetta. CEMFoC-CONICET, UNR, Rosario; IDIM-FIM, y Cátedra de Fisiología, Fac.de Odontología, UBA, Bs. Aires.

Se observaron diferencias de efectos entre cortisol (CS, 8-150 mg/kg/d), deflazacort (DFZ, 0.125-8.0 mg/kg/d), betametasona (BMS, 0.05-3.2 mg/kg/d) y dexametasona (DMS, 0.015-2.0 mg/kg/d), administrados a ratas en crecimiento por 4 semanas, en dosis sc demostradas equipotentes para sus efectos anti-anabólicos sobre el crecimiento. Salvo un efecto positivo del CS a bajas dosis (asociado a aumento del balance cálcico), los 4 corticoides redujeron el crecimiento según relaciones lineales paralelas con el log dosis. Tanto los efectos bifásicos del CS como los monofásicamente negativos de los otros fueron paralelos a una reducción del área cortical seccional, de su momento de inercia, y de la resistencia y rigidez diafisarias, y a su conocida acción negativa sobre el balance cálcico. La agresividad creció en el orden  $CS < DFZ < BMS < DMS$ . No se observó alteración de la calidad material ósea con CS, DFZ o BMS, lo que indujo a postular un correlato biomecánico de la definición de osteopenia corticoidea (reducción de masa mecánicamente significativa con conservación de la calidad mecánica del material remanente). Sin embargo, la DMS redujo la BMD volumétrica del tejido cortical (indicador de calidad, determinado por pQCT; Stratec XCT-960) con efecto dosis-respuesta, y con una repercusión equivalente a la de los parámetros arquitectónicos sobre la resistencia y la rigidez diafisarias. Se concluye (1) que los efectos sobre las propiedades geométricas y mecánicas óseas pueden diferir de un corticoide a otro; (2) que las potencias de efectos sobre la arquitectura ósea son distintas entre compuestos, aun para una equivalencia anti-anabólica general; (3) que esta diversidad parece depender de los efectos de cada esteroide sobre el balance cálcico, y (4) que debe investigarse la naturaleza de una inédita acción sobre la calidad de material óseo, tal vez relativa a la porosidad intracortical.

EXPRESIÓN TOMOGRÁFICA Y BIOMECÁNICA DE LA INHIBICIÓN DE LA REMODELACIÓN ÓSEA POR ADMINISTRACIÓN DE CALCITONINA, ESTRÓGENOS O RISEDRONATO EN EL FÉMUR DE RATA. R.F. Capozza, J.L. Ferretti, Y.F. Ma, G.R. Cointy, J.R. Zanchetta, W.S.S. Jee. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Rosario; Fundación de Investigaciones Metabólicas, Bs. Aires, y Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, USA.

Las consecuencias de inhibir la remodelación con calcitonina (10 ug/kg/d), 17-beta estradiol (10 ug/kg/d) o risedronato (5 ug/kg 2/sem) durante 3 meses sobre la biomecánica femoral fueron estudiados en forma directa (C, E, R) o tras administrar PTH a dosis anabólicas (200 ug/kg/d x 3 meses; PC, PE, PR) en grupos de 7 ratas que

sobrellevan inmovilización de la pata correspondiente. Sólo el risedronato aumentó directamente el área seccional (CSA) y la BMD volumétrica (vBMD) mediodiafisaria y metadiafisarias (tomografía computada cuantitativa periférica;  $p < 0.05$  a  $p < 0.001$  vs. controles). La efectividad de los inhibidores fue diversa, sin embargo, para mantener los efectos anabólicos transitorios de la PTH. El incremento de CSA diafisaria por PTH ( $p < 0.01$ ) se mantuvo en PC y PE y aumentó aún en PR. El aumento de CSA metafisaria ( $p < 0.001$ ) se perdió en PC y PE pero se mantuvo parcialmente en PR ( $p < 0.05$ ). El aumento de vBMD ( $p < 0.05$ ) creció aún en PR y se mantuvo en PC y PE. La mejora de la resistencia mecánica por PTH ( $p < 0.01$ ) se mantuvo parcialmente en PC, PE y PR con efectividad creciente. Los datos apoyan en general la estrategia terapéutica secuencial de "pérdida -> recuperación con ganancia -> mantenimiento" (conocida como osteopénica -> anabólica -> antirremodelatoria, "lose-regain-maintain" o "LRM") para la osteoporosis, en este caso según el esquema "inmovilización -> PTH anabólica -> calcitonina, estrógenos o risedronato", con argumentos biomecánicos originales, y con resultados variables según el inhibidor empleado. Entre ellos, el risedronato fue el único que ejerció efectos positivos per-se en las condiciones ensayadas, y también el más efectivo mantenedor del anabolismo previamente inducido.

**CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES HISTOMORFOMÉTRICAS Y TOMOGRÁFICAS (pQCT) EN TIBIAS Y FÉMURES DE RATAS TRATADAS CON PTH ANABÓLICA SEGÚN RÉGIMEN "LRM".** R.F. Capozza, J.L. Ferretti, G.R. Cointy, Y.F. Ma, W.S.S. Jee. CEMFoC (CIUNR-CONICET), UNR, Rosario; Fund. Inv. Metabólicas, Bs. Aires, y Radiobiology Division, Univ. of Utah, Salt Lake City, USA.

Se analizaron scans transversales (pQCT) y cortes histomorfométricos frontales de las metafisis distales femorales y proximales tibiales de miembros inmovilizados (IM) de ratas controles intactas ó IM, ó tratadas con dosis anabólicas de PTH (PT, 200 ug/kg/d x 75d), suspendidas luego (Pw, 75d) o secuenciadas por risedronato (PR, 5 ug/kg, 2/sem), 17-b-estradiol (PE, 10 ug/kg/d) o calcitonina (PC, 10 ug/kg/d) (esquema "lose-regain-maintain", LRM); o que recibieron solamente los inhibidores remodelatorios (R, E, C), sin PTH previa. Los parámetros histomorfométricos más significativos variaron relativamente respecto del control IM según indican los signos:

	PT	PR	PE	PC	Pw
Tb.Sp	----	----	----	----	--
Tb.Ar	+++++	++++	+++	++	+
Tb.Ar%	+++++	++++	+++	+++	++
Tb.N	++++	+++	+++	+++	++
F.P.	+++	+++	++	+++	+
Q.Pm	+++	+++	++	++	+
Rm.P	+	+++	+++	++	+++
Er.Pm	++	++	++	++	++++

La densidad total y trabecular, así como el área y el momento de inercia polar de la región cortical (pQCT), que aumentaron por efecto de la PTH, correlacionaron positivamente en ese orden con el área y el número trabecular (Tb.Ar, Tb.N) y con el período de formación o el perímetro trabecular en fase quiescente (FP, Q.Pm), y negativamente con la separación trabecular (Tb.Sp). El tratamiento secuencial, con R, E ó C mantuvo total o parcialmente el efecto anabólico de la PTH en ese orden de efectividad, y siguiendo las referidas correlaciones. El perímetro de erosión y el período de remodelación (Er.Pm, Rm.P), poco aumentados en PT, crecieron mucho más en Pw pero no en PR, PE y PC. El tratamiento aislado con R, E ó C no cambió la histomorfometría. Los datos tomográficos e histomorfométricos combinados permiten apreciar que el efecto anabólico de la PTH se manifestó por un aumento del área cortical en sentido endóstico, por crecimiento, aproximación y fusión de un número creciente de trabéculas. La supresión del tratamiento provocó una rápida erosión remodelatoria del material nuevo, fenómeno parcialmente bloqueado por R, E y C en ese orden.

1995

**LA FUERZA MUSCULAR ANAERÓBICA MÁXIMA REGIONAL ES EL PRINCIPAL DETERMINANTE DE LA ESTRUCTURA Y LA RESISTENCIA DEL RADIO DISTAL HUMANO. ESTUDIO DINAMOMÉTRICO Y TOMOGRÁFICO.** J.L. Ferretti, R.F. Capozza, H. Schiessi, G. Tysarczyk-Niemayer, P. Schneider. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Fac.de Medicina, UNR-, IDIM-FIM, Buenos Aires; Stratec Medizintechnik, Pforzheim, y Klinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg (Alemania).

Mediante estudios previos en ratas, hemos demostrado que el producto entre indicadores tomográficos de calidad mecánica cortical (densidad mineral volumétrica) y de eficiencia arquitectónica diafisaria (momento de inercia) predice la resistencia en flexión de huesos huecos. Este "índice de resistencia ósea" (SSI), calculado para radio humano distal (SSIm, "metafisario", zona de fractura osteoporótica de Colles, con escaso periostio, con hueso trabecular de alto recambio, y médula roja), discriminó entre sexos con potencia 100%; cayó con la edad en mujeres postmenopáusicas, y fue siempre menor que cierto valor umbral en fracturadas. Un SSId "diafisario", calculado para una zona 20% proximal al extremo distal (con fragilidad independiente de la edad, abundante periostio, hueso sólo cortical de bajo recambio, y médula amarilla) resultó, en cambio, constante toda la vida. Hemos encontrado ahora que ambos índices, SSIm y SSId, determinados en 50 hombres y mujeres sanos de entre 16 y 86 años, correlacionaron muy ajustadamente con la fuerza muscular anaeróbica máxima, determinada dinamo métricamente como el momento flexor del antebrazo sobre el brazo ( $r = 0.94$  y  $0.93$ ,  $p < 0.001$ ). Las dos correlaciones mostraron muy alto coeficiente de determinación ( $R^2 = 0.87$ , que indica que un 87% de la variancia de los SSI es explicada simplemente por el momento flexor) y fueron, además, llamativamente Independientes de la edad, el sexo, la talla, el peso y la raza de los sujetos. Se observó también una pendiente significativamente mayor

para el SSIm (rango adaptativo más amplio; ANCOVA,  $p < 0,001$ ). Esto indica que la fuerza muscular, causa natural de la deformación ósea instantánea producto de las actividad física, determina normalmente la eficiencia estructural y mecánica ósea en ambos sexos en forma prácticamente exclusiva, pese a la frecuente demostración de correlaciones (evidentemente espúreas) entre calidad densitométrica (de proyección) y biomecánica ósea in vivo. La independencia de edad, sexo, talla, peso y raza de esta asociación sugiere que la misma define una característica propia de la naturaleza ósea, que, a diferencia de las estimaciones indirectas densitométricas, está libre de influencias genéticas, sexuales, etarias y alométricas. Es probable que pueda demostrarse lo mismo para las demás regiones esqueléticas con incidencia creciente de fracturas con la edad (para las que de hecho se cumplen las mismas premisas estructurales señaladas para el radio distal). Si así fuera, estos resultados apoyarían en forma original y consistente la concepción de la osteoporosis como una enfermedad de la adaptación regional de la estructura ósea al uso mecánico intensivo.

**DEMOSTRACIÓN TOMOGRÁFICA DE INTEGRIDAD MECANOSTÁTICA DEL RADIO DISTAL EN 27 NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.** J.L. Ferretti, R.F. Capozza, H. Schiessi, G. Tysarczyk-Niemeyer, R. Lorenc. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, CIUNR-CONICET), Facultad de Medicina, UNR, Rosario, y Centrum Zdrowia Dziecka, Pomnik-Szpital, Varsovia (Polonia).

Hemos demostrado, en estudios previos en animales y humanos, que la tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT) puede determinar parámetros de calidad mecánica (densidad mineral volumétrica, vBMD) y de eficiencia arquitectónica (momento de inercia seccional, CSMI) en huesos largos, cuyo producto ("Strength-Strain Index", SSI) estima su resistencia mecánica en forma no invasiva. Determinamos ahora esas variables en scans radiodistales de 27 niños polacos de ambos sexos de 6-19 años con osteogénesis imperfecta de distintos tipos. Para establecer cómo se afectan las correlaciones mecanostáticas que las vinculan. La vBMD cortical, el CSMI y el SSI, muy reducidos respecto de lo normal, crecieron con la edad ( $r = 0,632, 0,608, 0,718$ ,  $p < 0,01, p < 0,01, p < 0,001$ ), pero la vBMD trabecular disminuyó ( $r = -0,662, p < 0,01$ ). La vBMD cortical y el CSMI correlacionaron positivamente con el SSI, pero la vBMD trabecular lo hizo inversamente ( $r = -0,482, p < 0,05$ ). El cálculo del SSI ignora los determinantes de calidad material relativos al colágeno e independientes de la calcificación, que se sabe afectan a estos niños. Esto, unido a una incompleta tipificación genética de los distintos casos estudiados, conspira contra una interpretación integral de la información recogida en este trabajo. Los resultados sugieren, empero, que (1) la resistencia ósea crece en ellos con la edad, como consecuencia de la adquisición de una mejor calidad material y arquitectónica (relativa eficiencia de la modelación ósea durante el crecimiento), aunque (2) la masa trabecular decae correlativamente, por causa de la menor deformabilidad ósea resultante (reducción de la "historia de strain" de la estructura trabecular, derivada del efecto anterior). Esta evidencia inédita de integridad mecanostática ósea ofrece, pese a las limitaciones señaladas, una novedosa orientación terapéutica para esta enfermedad.

**ESTIMACIÓN NO-INVASIVA DE LA RESISTENCIA A LA FLEXIÓN DEL RADIO DISTAL HUMANO EN 153 SUJETOS NORMALES Y 83 FRACTURADOS DE MUÑECA.** J.L. Ferretti, P. Schneider, C. Reiners, W. Börner. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, CIUNR-CONICET, UNR), y Klinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg, Würzburg, Alemania.

En un estudio retrospectivo se estimaron las propiedades mecánicas del radio distal en 153 hombres y mujeres normales y 83 con fractura de Colles. Se efectuó una densitometría (DXA) del radio izquierdo o del contralateral a la fractura para determinar BMC y BMD standard. Se utilizó tomografía computada periférica cuantitativa (pQCT) para analizar la BMD volumétrica (vBMD) y las propiedades geométricas (área y momento de inercia axiales y polar, xCSMI, yCSMI, pCSMI) de las regiones total, cortical y trabecular de scans tomados 4% proximales al extremo distal del radio. De los valores para hueso total se derivaron índices de resistencia ósea (Bone Strength Indexes, xBSI, yBSI, pBSI) de desarrollo original, que antes validamos en ratas, dados respectivamente por el producto entre cada uno de los 3 BSIs y la vBMD cortical. Con excepción de la vBMD cortical, todos los parámetros estudiados resultaron significativamente superiores en los sujetos sanos ( $p$  siempre  $< 0,0001$ ). El análisis estadístico de función discriminante para establecer el poder de estos parámetros para distinguir entre sujetos normales y fracturados (coeficiente Lambda F de Wilks), reveló que las 4 variables que más contribuyeron a ese fin fueron, para el conjunto de sujetos estudiados, la masa ósea total, el xBSI, la masa ósea cortical, y el yCSMI; para los hombres solamente, la vBMD total y el yCSMI, y para las mujeres, la masa ósea total, el yBSI y el yCSMI, siempre dosados por pQCT. El BMC y la BMD dosados por DXA fueron descartados. Llamó la atención que, pese al alto poder discriminante del BSI o del CSMI en algunas de sus formas, los mejores coeficientes hayan sido atribuidos a la masa ósea total (en el conjunto y en mujeres) y la vBMD total (en hombres), si bien los significados estadísticos fueron muy altos en general. Esto sugiere que el componente de compresión (modo de fractura para el cual juega más la cantidad de hueso presente en la sección que su distribución espacial), representado por la masa o la vBMD ósea total o cortical, haya tenido un rol más preponderante que el de flexión, representado por los xCSMI, yCSMI, xBSI y yBSI, o el de torsión, representado por pCSMI y pBSI. Esta observación, si bien jerarquiza estas determinaciones en general por sobre la información aportada por la DXA standard, alerta asimismo sobre la necesidad de adscribir adecuadamente índices idóneos para cada modo de producirse la deformación ocasionante de la fractura analizada en este tipo de estimaciones.

1996

**EFFECTOS PUROS O COMBINADOS DE LA hPTH(1-32) Y DE LOS BISFOSFONATOS (BP) PAMIDRONATO Y OLPADRONATO (APD, OLP) SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECÁNICA FEMORAL EN RATAS.** J.L. Ferretti, N. Mondelo, G.R. Cointry, E. Montuori. CEMFoC, UNR, Rosario; IDIM-FIM y Depto. de Farmacología Experimental, Gador SA, Buenos Aires.

Demostremos antes que el tratamiento secuencial hPTH(1-38)/BP produce efectos biomecánicos complementarios en huesos largos de rata [Bone 17:353S, 1995]. Ahora, 6 grupos de 4 ratas macho de 3 meses recibieron 150 ug/kg/d sc de hPTH(1-32) 40 mg/kg/d orales de APD u OLP; o PTH simultánea con cada BP, o ningún tratamiento, por 4 semanas. Uno de sus fémures fue scaneado por tomografía computada periférica (pQCT) para determinar área seccional (A), calidad arquitectónica (momentos de inercia axial y polar, xMI, pMI) y contenido y densidad mineral volumétrico, (vMC, VMD) diafisarios. Todos los tratamientos aumentaron la VMD ( $p < 0.001$ ). La hPTH aumentó el vMC pero no el A, el xMI ni el pMI. Ambos BPs (OLPD > APD) mejoraron vMC y A, más notablemente administrados junto con hPTH (siempre  $p < 0.05$ ). Un índice no-invasivo de resistencia ósea (BMI = pMI x vMD), validado antes para fémur en flexión [Bone 18:97-102, 1996], mejoró con ambos BPs y más aún agregando hPTH, pero no con hPTH sola. Las correlaciones pMI (y) vs. vMD (x), que describiéramos antes como curvas de "distribución/calidad" [Bone 17:353S-364S, 1995], mostraron zonas gráficas representativas para hPTH a la derecha, y para BPs solos o combinados a la derecha y arriba. Estos resultados (a) muestran que la hPTH(1-32) mejoró anabólicamente la mineralización, y ambos BPs mejoraron anti-catabólicamente la mineralización, la masa y la arquitectura óseas, potenciados por la hPTH; y (b) apoyan el tratamiento combinado hPTH/BP de osteopatías fragilizantes humanas, con argumentos biomecánicos.

VARIACIÓN DEL CONTROL MECANOSTÁTICO DE LA ESTRUCTURA ÓSEA EN RATONES POR SELECCIÓN ARTIFICIAL. J.L. Ferretti, R. Di Masso, R.F. Capozza, M.T. Font. Instituto de Genética Experimental y CEMFoC (CIUNR-CONICET), Fac. de Cs. Médicas, UNR.

La selección artificial divergente permite obtener ratones con distinta conformación corporal, con potenciales diferencias adaptativas entre estructura y capacidad de porte esqueléticas. Para analizarlas, se estudiaron ratones adultos (120 días) de ambos sexos pertenecientes a dos líneas seleccionadas en sentido contrario a la correlación fenotípica positiva entre el peso corporal y la longitud caudal: CBi/C (alto peso, cola corta;  $n=20$ ) y CBi/L (bajo peso, cola larga;  $n=20$ ), y a la línea testigo sin seleccionar: CBi ( $n=50$ ). Estos genotipos presentan diferente masa esquelética por unidad de biomasa a soportar (CBi/C > CBi > CBi/L). Se evaluó la eficiencia arquitectónica seccional para resistencia en flexión (momento de inercia CSMI) y las propiedades mecánicas diafisarias y del material cortical de sus fémures. La calidad del material cortical (stress elástico máximo, módulo elástico e) disminuyó en las líneas seleccionadas. Poco menos en CBi/C que en CBi/L. Contrariamente, el CSMI ajustado al peso mejoró en ambas, proporcionalmente más que la calidad del material y significativamente más en CBi/C que en CBi/L. Esto determinó mayor rigidez y resistencia a la fractura en la diáfisis de las líneas seleccionadas (especialmente CBi/C) que de la parental, para un mismo peso corporal. Las relaciones normalmente negativas entre la calidad del material (E, x) y la del diseño arquitectónico (CSMI, y), (curvas de "distribución / calidad"), difirieron en pendientes según el orden (CBi/C > CBi/L > CBi). La selección produjo rigidez y resistencia diafisarias supernormales en CBi/C porque indujo una sobrecompensación arquitectónica (modelatoria) de la mayor deformabilidad del material cortical respecto de la línea parental. Esto evidencia la naturaleza genética de algunos componentes del mecanismo de control mecánico de la estructura ósea ("mecanostato" de Frost), y la posibilidad de inducir su transmisión en dosis inadecuadas; o sea, de modificar genéticamente el control biomecánico de la modelación ósea en función de la calidad del material cortical y de la capacidad de porte del esqueleto.

1997

EFFECTOS DE LA hPTH(1-38) Y DEL RISEDRONATO SOBRE EL HUESO CORTICAL DE RATA CRÓNICAMENTE INMOVILIZADO. ESTUDIO HISTOMORFOMÉTRICO, TOPOGRÁFICO Y BIOMECÁNICO. R.F. Capozza, R.M. Alippi, Y.F. Ma, W.S.S. Jee, J.L. Ferretti. CEMFoC, UNR, Rosario; Cát. de Fisiología, Fac. de Odontología, UBA; IDIM/FIM, Bs.As.; Radiobiol.Div., Univ.Utah, Salt Lake City, USA

Se inmovilizó por bandaje una pata trasera de ratas de 6 meses (IM) o se las dejó intactas. Un mes después algunas ratas IM recibieron 200 ug/kg/d sc de hPTH(1-38) por 75 días (P). Luego se suspendió la hPTH sin otro tratamiento (PW) o se inyectaron 5 ug/kg sc 2/sem de risedronato por otros 60 días (PR). Algunas ratas IM sin tratar recibieron sólo risedronato (R) durante ese período. En las patas IM se analizaron histomorfométricamente las metáfisis tibiales proximales. Sus diáfisis femorales se scanearon por pQCT en el punto medio y se ensayaron en flexión a 3 puntos. La hPTH mejoró los indicadores histomorfométricos: úrea ósea total y cortical, ancho medio cortical, perímetros perióstico y endóstico, y el cociente entre éstos (índice de robusticidad independiente del tamaño del animal); los parámetros tomográficos de área, momento de inercia y BMD volumétrica corticales, y el módulo elástico (E) del hueso cortical. Estos efectos, paralelos a los cambios en la rigidez y la resistencia diafisarias, se mantuvieron en PW y persistieron o aumentaron en PR. Las correlaciones mejoraron combinando los datos histomorfométricos con los de pQCT y de E en índices de resistencia ósea. Sin embargo, la repercusión de estos efectos sobre las propiedades mecánicas óseas fue menor que la observada antes sobre las patas contralaterales, crónicamente sobrecargadas [Bone 17,S4:233 , 1995]. Las curvas de "distribución / calidad" (correlaciones entre indicadores de calidad material (x) y arquitectónica (y) [Bone 17,S4:353S, 1995]) para IM fueron siempre "catabólicas" respecto del control normal, indicando una falta de respuesta modelatoria por desuso. Las curvas para P, PW y PR fueron siempre "anabólicas", mostrando una arquitectura supernormal pese a la falta de estímulo mecánico de las patas. El risedronato sólo no produjo efectos. Se describe un efecto protector de la hPTH(1-38) contra el deterioro de la arquitectura y la calidad mecánica cortical por IM, y una mejora de esas propiedades por la administración secuencial de risedronato, pese a la falta de estímulo mecánico en las condiciones ensayadas.

1998

EL ENTORNO ENDOCRINO-METABOLICO PERTURBA LA ADAPTACIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA A LA FUERZA MUSCULAR REGIONAL. E.J.A. Roldán, A. Pérez Lloret, R.F. Capozza RF, G.R. Cointry, R. Capriglioni, Schiessi, J.L. Ferretti. Depto. de Farmacología Clínica, Gador, Bs.As.; CEMFoC, Fac.de Medicina, UNR. Rosario y Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Alemania.

Un 80-90% de la variación de la masa ósea humana está determinado por la variación de la masa muscular, con la misma pendiente para toda edad, talla, peso y sexo; pero el estado reproductivo afecta la altura (ordenada al origen) de las curvas que expresan esa relación, en favor de la condición postpuberal en ambos sexos, y más notablemente en las mujeres premenopáusicas (preMP) que en los hombres (Ferretti et al, Bone 22:683,1998). Este hueso "en exceso" de las mujeres preMP respecto de los hombres por unidad de masa muscular (conveniente a efectos reproductivos) se acumula del lado endóstico o sobre las trabéculas en huesos de menor diámetro, con mínimo incremento de la calidad mecánica ósea (Ferretti et al, Bone 22:705,1998); de otro modo, el mecanostato óseo lo eliminaría. Así, más del 80% de la variancia de la calidad mecánica (no la masa mineral) de los huesos-órgano se ajusta en Homo sapiens a un único determinante: la fuerza muscular regional, según una única pendiente para ambos sexos y para cualquier hábito corporal (Schiessi et al, Paediatric Osteology, Elsevier, 1996). Para determinar el eventual papel perturbador del entorno endocrino-metabólico sobre esta relación, analizamos ahora mediante QCT periférica (pQCT, Stratec XCT-3000) la mediodiáfisis tibial y la musculatura de la pantorrilla en 6 hombres, 20 mujeres preMP y 29 postMP sin patología ósea demostrable. En los hombres y las mujeres preMP en conjunto, los indicadores de masa (área seccional cortical), eficiencia arquitectónica del diseño (momento de inercia seccional) y calidad mecánica ósea (Stress-Strain Index) correlacionaron ajustadamente con el área de sección tejido magro o de musculatura, siguiendo una única pendiente (siempre  $p < 0.001$ ). En las mujeres postMP, sin embargo, esas correlaciones fueron menos significativas, y sus pendientes fueron significativamente más bajas que las de los otros individuos (ANCOVA, siempre  $p < 0.001$ ). Confirmando nuestra hipótesis, y en concordancia con datos de otros autores (niños y jóvenes normales o con afecciones metabólicas), estos resultados sugieren que las alteraciones del entorno endocrino-metabólico que pueden afectar al esqueleto lo harían induciendo un corrimiento de punto de referencia del mecanostato óseo, que modificaría la relación natural entre la calidad ósea y su principal determinante biológico: la fuerza muscular regional.

1999

EFFECTO DEL SEXO SOBRE LA TRANSMISIÓN GENÉTICA DEL MECANOSTATO ÓSEO EN RATONES SELECCIONADOS PARA DISTINTA CONFORMACIÓN CORPORAL. G.R. Cointry, R. Di Masso, M.T. Font, M.D. Meta, J.L. Ferretti. Instituto de Genética Experimental y CEMFoC, Facultad de Cs. Médicas, UNR. Rosario.

Hemos demostrado que la selección artificial de ratones CBI para bajo peso / cola larga o alto peso / cola corta (CBI/C, CBI/L) desorganiza la relación entre biomasa y capacidad de porte esquelética, alterando la relación de feedback negativo (curva de "distribución / calidad" [Bone 17(4S):353S,1995]) entre la eficiencia del diseño diafisario (momento de inercia seccional, CSMI) y la calidad mecánica del tejido cortical (módulo elástico), y originando huesos más robustos que lo esperado para el peso del animal [Bone 20:539,1998]. Esto sugirió que los componentes del mecanostato óseo se heredarían en forma segregada y podrían transmitirse en forma inadecuada. Ahora investigamos las relaciones biomecánico-estructurales de la diáfisis femoral por pQCT, y su asociación alométrica con la biomasa, en ratones adultos machos y hembras CBI normales o seleccionados para alto peso / cola larga o bajo peso / cola corta (CBI+, CBI-). El CSMI y el área ósea o el contenido mineral (BMC) correlacionaron ajustadamente. Machos y hembras CBI+ mostraron valores particularmente altos de área, BMC y CSMI. El CSMI fue superior en los machos que en las hembras con área o BMC comparables en todos los grupos. El CSMI fue menor en machos y hembras CBI- que en controles CBI con área o BMC comparables. Las curvas de "distribución/calidad", obtenidas ahora poniendo el CSMI en las ordenadas vs. la densidad mineral volumétrica cortical (vBMD, proporcional al módulo elástico) como indicador de calidad material en las abscisas, mostraron que el diseño diafisario era respectivamente mejor y peor en CBI+ y CBI- que en los controles CBI con vBMD similar. Esta tendencia fue similar en los machos CBI-. De cualquier modo, los valores de CSMI correlacionaron con el peso corporal con una misma pendiente para todos los grupos, con la sola excepción de las hembras CBI+, en quienes el CSMI fue significativamente menor que el indicado por la ecuación de ajuste. Esto muestra que la selección modifica también biomasa y esqueleto en CBI+ y CBI- pero en este caso, a diferencia de CBI/C y CBI/L, las proporciones alométricas tendieron a conservarse en ambas líneas seleccionadas, con la notable excepción de las hembras CBI+. Queda descripta, en consecuencia, una interacción negativa del sexo (hembra) con la determinación modelatoria del diseño arquitectónico óseo, que da lugar a huesos menos robustos que lo esperado en relación con la biomasa a portar. Esto confirma que el control mecanostático del esqueleto es heredable y puede alterarse genéticamente, y señala además al sexo como un carácter asociado con esa alteración.

ANÁLISIS ESTRUCTURAL-BIOMECÁNICO DEL RADIO DISTAL EN VARONES Y MUJERES DE 6 A 84 AÑOS MEDIANTE PQCT. J.L. Ferretti, G.R. Cointry, H. Plotkin, J.R. Zanchetta. Cátedra de Osteología, Facultad de Medicina, USAL, Bs.As.; IDIM / FIM. Buenos.Aires y CEMFoC, Facultad de Cs. Médicas, UNR, Rosario.

Habíamos evidenciado una mayor proporción de BMC densitométrico por unidad de masa magra en cuerpo entero en mujeres menstruantes que en hombres de igual edad [Bone 22:693-690,1998]. Para analizar biomecánicamente esas diferencias, estudiamos ahora el área seccional, el contenido (vBMC) y la densidad mineral (vBMD) volumétricos de hueso cortical y total; el momento de inercia del área cortical (CSMI), y nuestro índice de resistencia BSI (= vBMD x CSMI [Bone 18:97-102,1996]), en scans de pQCT del 55 varones de 6-84 años y 176 mujeres de 6-77 años, normales y libres de tratamiento osteológico. El BMC total por unidad de área ósea, igual en niños y niñas, creció tras la pubertad en ambos sexos y decayó tras la menopausia. Tanto el perímetro (que no cayó con la edad) como el área cortical (que se redujo en varones tras los 65, y en mujeres tras los 45-50 años) fueron mayores en los varones, con diferencias máximas desde los 20 años. En consecuencia, el

CSMI (que expresa la perifericidad del material cortical) creció con el área cortical proporcionalmente más en varones que en mujeres, y fue 80% superior en hombres que en mujeres de igual edad, con igual evolución etaria que el vBMC. De los dos componentes del BSI (vBMD cortical y CSMI), sólo el CSMI difirió entre sexos, pero correlacionó ajustadamente con el BSI con igual pendiente para varones y mujeres a toda edad (equivalencia biomecánica esquelética en la especie). En consecuencia, la evolución etaria del BSI fue similar a la del CSMI. Esta información demuestra (1) que el incremento postpuberal de BMC ya demostrado en cuerpo entero, tiene su correlato tomográfico; (2) que la resistencia del radio distal a la fractura (según la estima el BSI) está determinada muy ajustadamente por el diseño arquitectónico metafisario (CSMI), por igual en varones y mujeres; (3) que los varones presentan mayor BSI que las mujeres siempre que su CSMI sea también mayor, y (4) que el CSMI en los varones adultos es mayor que en las mujeres de igual edad, porque su diámetro perióstico es también mayor, y también porque la distribución arquitectónica (perifericidad) de su material cortical resulta más eficiente, con *independencia de la masa mineralizada*. Estas diferencias (a) tenderían a compensar biomecánicamente la mayor acumulación de BMC de las mujeres menstruantes por unidad de masa magra densitométrica (propuestamente útil a efectos reproductivos), y (b) alertan respecto de la relatividad de los datos densitométricos, frente a la confiabilidad del análisis estructural-biomecánico como el aquí empleado, para la estimación no-invasiva de la calidad ósea.

DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS POSTMENOPÁUSICOS EN LA CALIDAD ÓSEA TIBIOPERONEA POR INDICADORES TOMOGRÁFICOS (PQCT) DE DENSIDAD VOLUMÉTRICA Y DISEÑO SECCIONAL. R. Capriglioni, E. Roldán, G. Cointry, R. Capozza, J.L. Ferretti. pQCT-Biociencia, Bs.As., y CEMFoC, Facultad de Cs. Médicas, UNR. Rosario.

Hemos desarrollado un método de selección de "ventanas" de umbrales de atenuación tomográficos para el estudio de la distribución de la BMD volumétrica en huesos de pequeños animales cuando la distinción entre hueso cortical y trabecular es difícil [Bone 22(3S):50S,1998]. En este estudio, lo hemos aplicado a la definición de rangos específicos de BMD tibial (HD, >800 mg/cm<sup>3</sup>, hueso cortical denso; MD, 400-800 mg/cm<sup>3</sup>, hueso cortical poroso o subcortical; LD, 200-400 mg/cm<sup>3</sup>, hueso trabecular) en scans de QCT periférica (pQCT) de pantorrilla de 12 mujeres premenopáusicas (preMP) de 41 años de edad pro-medio, y de otras 12 con más de 15 años de postMP (edad promedio 71 años), sin antecedentes osteológicos, para el análisis biomecánico-estructural de los cambios provocados por el déficit estrogénico prolongado. Las mujeres preMP mostraron 16% más de hueso HD (estimado por su área seccional) y 20% menos de hueso MD que las postMP (p<0.01 ambas), sin diferencias en la proporción de hueso LD. El porcentaje de hueso HD correlacionó negativamente con el de MD (r = -0.914, p<0.001), y no hubo asociación entre las áreas de hueso MD y LD. La obvia asociación entre nuestro índice tomográfico de resistencia ósea (Stress-Strain Index = BMD volumétrica x momento de inercia del área seccional cortical [Bone 18:97-102,1996, Y CTI 62:1-7,1998]) y la proporción de hueso HD, mostró una pendiente significativamente mayor para las preMP (ANCOVA, p<0.05). Las mujeres postMP se distinguieron también cualitativamente, por presentar discontinuidad geométrica de la región de hueso HD en tibia y peroné, y una pérdida de la distribución preferencial del hueso LD a lo largo del eje seccional tibial anteroposterior, mecánicamente menos efectivo, propia de la preMP. Una observación adicional en hombres mostró diferencias similares, pero más suaves, entre sujetos jóvenes y viejos. En las mujeres postMP no se observó la correlación entre el área de hueso HD y el área de sección de la musculatura de la pantorrilla, propia de las preMP y de los hombres [Bone 23(5S):J510,1998]. Estos datos constituyen un recurso original para calificar la afectación del hueso cortical tibioperoneo en mujeres postMP, complementario del diagnóstico densitométrico de osteopenia (única afección identificable por ese medio), para establecer ¿in diagnóstico biomecánico (genuino) de osteoporosis, imposible de concretar, o (le diferenciar de una osteopenia por desuso, si solamente se cuenta con datos de BMD de proyección.

PROTECCIÓN PARCIAL, POR LA ACTIVIDAD FÍSICA, CONTRA EL DETERIORO ESTRUCTURAL VERTEBRAL EN LA RATA ORQUIDECTOMIZADA. W. Yao, G.R. Cointry, J.L. Ferretti, W.S.S. Jee. Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, USA, y CEMFoC, Facultad de Medicina, UNR. Rosario.

Tiende a aceptarse cada vez más que la deformación instantánea por el uso mecánico sería el principal determinante, y el estado endocrino el principal perturbador, de la calidad mecánica ósea. Este estudio procura evidenciar esta proposición analizando, mediante pQCT e histomorfometría dinámica con marcado de tetraciclina (HMM), la estructura ósea de secciones transversales de los cuerpos vertebrales L5 de ratas enteras u orquidectomizadas (OrX) a los 6 meses, sometidas o no por 6 meses a ejercicios de extensión / flexión de la columna vertebral por colocación alta del comedero en las jaulas (n = 6/grupo). La OrX redujo el área y el BMC y la BMD volumétricos de hueso cortical, trabecular y total, y el espesor y el momento de inercia (CSMI, pQCT) de la región cortical. En el animal entero, el ejercicio no produjo efectos tomográficamente evidentes, pero aumentó el área y el espesor cortical (HMM), por incremento de la tasa de aposición mineral (MAR) en la superficie perióstica ventral, y supresión de la superficie de erosión (Er.S) en la superficie endocortical dorsal. En la rata OrX, el ejercicio protegió, parcial pero significativamente, todas las variables determinadas en el hueso cortical, y tendió (no significativamente) a mantener también el área y el BMC de hueso trabecular y total. La relación lineal entre el área y el BMC (pQCT) se mantuvo normal en todos los grupos, pero la OrX la deterioró en el hueso trabecular, y, el ejercicio no la protegió, pese al incremento de masa que produjo. La relación hiperbólica entre el CSMI (y) y la BMD volumétrica cortical (x) (curva de "distribución / calidad", pQCT [Bone 17 (4S): 53-364,5,1995]) mostró una interacción negativa de la OrX con la regulación de la arquitectura ósea por el mecanostato (desviación hacia abajo y a la izquierda en la gráfica), que el ejercicio previno parcialmente. La pérdida ósea por OrX ocasionó una reacción modelatoria en todas las superficies óseas, que el ejercicio incrementó sobre el periostio ventral y el endostio dorsal (HMM). La forma de ejercicio inducida parece haber estimulado poco la modelación ósea en el animal normal; pero bastó, en cambio, para demostrar un importante efecto protector de la actividad física sobre el deterioro de la masa mineral y de la arquitectura provocado por la OrX. Este efecto, especialmente evidente sobre



el hueso cortical, parece haber sido espacialmente orientado por el sentido ántero-posterior de las deformaciones inducidas por el uso mecánico, producto de una interacción positiva del ejercicio con el umbral de deformación del mecanostato para el disparo de la formación ósea no acoplada (modelatoria).

EL ALENDRONATO (AHBP) PROTEGE LA CALIDAD DEL MATERIAL ÓSEO Y LA RESISTENCIA PLÁSTICA A LA FRACTURA SIN ALTERAR LA MINERALIZACIÓN EN RALAS OVARIETOMIZADAS. A. Chiappe, G. Cointry, R. Capozza, E. Álvarez, G. Iorio, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Facultad de Cs. Veterinarias, UBA; Cátedra de Osteología, Facultades de Medicina, USAL, Bs.As., y CEMFoC, Facultad de Cs. Médicas, UNR. Rosario.

La reducción de la incidencia de fracturas por tratamiento con AHBP en mujeres postmenopáusicas no correlaciona con los cambios densitométricos producidos, porque la resistencia ósea no depende de la masa, sino de la calidad mecánica y la disposición arquitectónica del material calcificado. Además, los huesos resisten en forma elástica (reversible) a las cargas hasta cierto punto, más allá del cual se deforman plásticamente (microcracks irreversibles) hasta la fractura, y solamente la primera de estas dos fases de resistencia depende (y sólo en parte) de la mineralización. Este estudio describe efectos del AHBP sobre estos aspectos poco estudiados de la resistencia ósea. Las diáfisis femorales de ratas sham u ovariectomizadas (OX) a los 3 meses y tratadas o no inmediatamente después con 5 ó 25 ug/kg/d de AHBP por 6 meses (n = 15/grupo) se estudiaron tomográfica (pQCT) y mecánicamente (test de flexión), para analizar eventuales efectos diferenciales de esos tratamientos sobre los límites de carga resistidos elástica y plásticamente. La OX redujo ambos límites de resistencia, pero incrementó en un 40% la diferencia entre ambos (o sea, el componente plástico;  $p < 0.05$ ). El AHBP previno la reducción de ambos límites de resistencia, aumentándolos aun por sobre el sham ( $p < 0.01$ ), pero además mantuvo incrementada la fase de resistencia plástica. Estos efectos sólo podrían explicarse por cambios en el diseño seccional diafisario (que no se modificó), o en la rigidez (módulo elástico) del material cortical, que la OX redujo (-36%,  $p < 0.05$ ) y el AHBP mantuvo al nivel sham. A su vez, esa variación de calidad del material no fue atribuible a cambios en la mineralización (que hubieran afectado sólo al componente elástico de resistencia), sino en sus otros determinantes microestructurales (porosidad, colágeno, cristales, microfracturas), que la pQCT no evalúa, y que podrían haber afectado también a la resistencia plástica. En congruencia con esta interpretación, nuestro índice tomográfico de resistencia (BSI, que no toma en cuenta esos factores [Bone 18:97102,1996]), falló en predecir la carga de fractura de los huesos de las ratas OX controles y tratadas. Esta interpretación ofrece una explicación original para la reducción de fracturas producida por el AHBP en estudios humanos, en base a mejoras inducidas en la calidad del material y en la fase plástica de resistencia a la fractura, independientes de la mineralización ósea.

2000

ANÁLISIS ORIGINAL DE LAS DIFERENCIAS SEXUALES EN LAS ALTERACIONES MUSCOESQUELÉTICAS DE PACIENTES CELÍACOS J.C. Bal, J.L. Ferretti, R. Mazure, P. Tanoue, A. Marino, G. Cointry, H. Vázquez, S. Niveloni, S. Pedreira, E. Mauriño, J.R. Zanchetta. CEMFoC, UNR; Cátedra de Osteología, Fac. de Medicina, Univ. Del Salvador; IDIM/FIM, y Hospital "M. Udaondo". Buenos Aires, Argentina.

La tomografía muscoesquelética permite analizar la osteopatía celíaca más profundamente que la DXA. Estudiamos con ese fin 21 celíacos (6 hombres y 15 mujeres) de 21-56 años, al diagnóstico y tras 1 año de dieta sin gluten, y 350 controles normales cubriendo un rango de edades de 6 a 87 años. La afectación inicial tendió a ser mayor en las mujeres. El Ca y la 25-OH-D3 séricos bajaron paralelamente. La PTH sérica fue inversa a la calcemia, y correlacionó con todas las alteraciones observadas. Los cambios post-tratamiento en estos indicadores y en la fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, reflejaron la magnitud de sus alteraciones basales. La enfermedad redujo el área, el CMO, la DMO volumétrica (vDMO) y los momentos de inercia para flexión y torsión (MI, indicadores del diseño metafisario) de la región cortical radial (pQCT). Las correlaciones entre vDMO total y MI (curvas de "masa / distribución") mostraron un diseño metafisario afectado en los celíacos, independientemente de su masa ósea. Los MI y la relación MI / área cortical (normalmente alto en varones) fueron más bajos en los hombres y rebeldes al tratamiento. En las mujeres, en cambio, bajó más la vDMO total (que la dieta corrigió), con variación suave en los MI's. Los indicadores tomográficos de resistencia ósea (BSI's) variaron como los MI's. Los valores basales y los cambios en las áreas musculares del muslo y del psoas (QCT) correlacionaron con los de la vDMO trabecular vertebral L3 y cortical del cuello femoral, respectivamente. Esto evidencia en forma original un doble mecanismo patogénico para esta osteopatía: 1. la *respuesta paratifoidea* a la hipocalcemia aumentaría el turnover óseo cortical (baja calidad mecánica de la compacta, efecto *compensable metabólicamente* y más evidente en las mujeres); y 2. el *debilitamiento muscular* crónico (baja estimulación del mecanostato óseo) afectaría el desarrollo metafisario y la masa trabecular, de forma *menos reversible* y más evidente en los hombres. Por eso, la evaluación esquelética en los celíacos debe comprender 1. el estado de la masa y la arquitectura cortical y trabecular, y 2. la correlación entre el estado esquelético y el de la musculatura regional.

EVIDENCIAS ABSORCIOMÉTRICAS ORIGINALES DE UNA INTERACCIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA EQUIVALENTE EN VARONES Y MUJERES. E. Roldán, G. Country, R. Capriglioni, H. Schiessi, C.R. Giménez, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. CEMFoC y Cát. de Análisis por Imágenes, Fac. de Medicina, UNR; pQCT-Biociencia, Cát. de Biología Ósea, Fac. de Med., Univ. Salvador, e IDIM/FIM, Bs.As.; Stratec GmbH, Alemania. Buenos Aires, Argentina.

Se presentan y analizan en conjunto 4 estudios (E1-E4) que evidencian el control mecánico de la resistencia ósea y su perturbación endocrina en humanos normales: E1: Datos previos de BMC y masa magra de cuerpo entero (DXA, *Norland XR-26*) de 1450 varones y mujeres (*Bone 22:683, 1998*). E2: Correlaciones entre el momento de inercia (MI) y el área cortical (curvas de "masa / distribución") de scans radiales distales (pQCT, *XCT-960, Stratec*) de 155 varones (6-84 a) y 176 mujeres (6-77 a). E3: Correlación entre un indicador tomográfico

(pQCT) de resistencia del radio distal (*Stress-Strength Index*, SSI [CTI 62:1, 1998]) y el momento flexor máximo del antebrazo en 39 hombres y 20 mujeres pre-MP, y E4: Correlación entre el área cortical tibial y el área muscular de la pantorrilla (pQCT, XCT-3000, Stratec) en 110 varones y mujeres pre- y post-MP. El estudio E1 había demostrado que la masa ósea está determinada por la muscular, con igual pendiente a cualquier sexo y edad, pero con distinta ordenada al origen según sexo y estado reproductivo (mujer pre-MP > hombre > mujer post-MP = niños). E2 mostró que la pendiente de la correlación entre un indicador de eficiencia del diseño arquitectónico (MI) y uno de masa cortical es más alta en los hombres). E3 mostró que la resistencia ósea se asocia fuertemente a la fuerza muscular regional, con *pendiente única* para hombres y mujeres pre-MP. E4 mostró que el área cortical tibial se asocia ajustadamente al área muscular de la pantorrilla, mostrando una pendiente única para niños, hombres y mujeres pre-MP, pero otra distinta, *más baja*, para mujeres post-MP. Según E3, la ventaja femenina en *masa* (E1) se compensa biomecánicamente por la ventaja masculina en *distribución* (E2). E4 sugiere que la menopausia perturba ese equilibrio. Si así fuera, curvas de referencia que mostraran correlaciones entre datos óseos densitométricos (DXA) o tomográficos (pQCT) con datos musculares (pQCT o dinamometría), proveerían un diagnóstico diferencial original: a) entre *osteopenias* fisiológicas y verdaderas (adecuación o no de indicadores de *masas* ósea y muscular), y b) entre *osteoporosis* por desuso o verdaderas (adecuación o no de indicadores de *resistencia* ósea y de *fuerza* muscular regional) respectivamente.

ANÁLISIS ESTRUCTURAL (pQCT) Y BIOMECÁNICO DEL HUESO CORTICAL FEMORAL EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE DIABÉTICAS (eSS). S. Daniele, G.R. Cointry, M. Meta, S. Montenegro, M.C. Tarrés, S. Martínez, J.L. Ferretti, L. Morisoli. Cátedra de Bioq. Clínica, Fac. de Cs. Bioquímicas; Cátedra de Biología, y CEMFoC, Fac. de Medicina, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina.

La osteopatía diabética de la rata es difícil de interpretar con los recursos actuales. Para ampliar este conocimiento con argumentos propios, estudiamos tomográfica (pQCT), XCT-960, Stratec) y mecánicamente (test de flexión) la diáfisis femorales de 9 ratas adultas eSS (Fac. de Cs. Médicas, UNR) contra los de 10 controles etareas no afectadas. Los resultados fueron inusuales para esta clase de estudios. Los huesos eSS fueron 43% más rígidos ( $p < 0.001$ ) pero 17% menos resistentes a la fractura ( $p < 0.007$ ), es decir, más quebradizos, que los controles, y, pese a la similitud de peso corporal entre grupos, mostraron gran reducción de los perímetros perióstico y endóstico del área y CMO cortical, y especialmente de los momentos de inercia cartesianos y polares (indicadores del diseño diafisario para flexión y torsión; -51% y -58%;  $p < 0.001$ ). Llamativamente, tanto la DMO volumétrica (vDMO) como la rigidez intrínseca (módulo elástico) del tejido cortical fueron supernormales en los huesos enfermos (+3.8% y +154%,  $p < 0.02$  y  $p < 0.001$ ). La mayor rigidez diafisaria se explica por la mayor rigidez intrínseca del tejido, y ésta, al menos parcialmente, por su mayor calcificación (vDMO). El aumento de la fragilidad ósea sólo puede explicarse por un deterioro del desarrollo óseo tan serio como para que la combinación de las propiedades materiales (supernormales) con las propiedades arquitectónicas (muy reducidas) – que naturalmente define la calidad del hueso integrado –, resulte insuficiente para alcanzar el nivel natural de resistencia diafisaria a la fractura. Estos resultados, congruentes con los obtenidos por otros estudiando ratas diabética por estreptozotocina, sugieren un doble defecto: 1. un trastorno severo del desarrollo esquelético, que impediría la optimización de su arquitectura, y 2. un aumento de la mineralización de la matriz ósea, cualitativamente no definido, que, *per-se* o junto con otros cambios micro-estructurales, mejoraría la rigidez intrínseca del tejido, pero a un nivel insuficiente para compensar el primer defecto. Se desconoce si estos hallazgos son extrapolables a la interpretación de la osteopatía diabética humana.

ANÁLISIS TOMOGRÁFICO ORIGINAL (pQCT) DEL DIMORFISMO SEXUAL ESQUELÉTICO HUMANO CON REFERENCIA DIAGNÓSTICA. J.L. Ferretti, G.R. Cointry, R.F. Capozza, H. Plotkin, J.R. Zanchetta. IDIM/FIM; Fac. Medicina, USAL, y CEMFoC, Fac. de Medicina, UNR, Rosario, Argentina.

La naturaleza consigue optimizar la resistencia ósea sin necesidad de condensar o mineralizar excesivamente el tejido (lo que lo tomaría quebradizo), adecuando la anisotropía del diseño arquitectónico de cada hueso (orientación direccional de la estructura) por el "mecanostato" óseo. Esto explica que las correlaciones entre los indicadores de esas propiedades: DMO volumétrica (vDMO) y momentos de inercia seccionales (MI), sean siempre negativas, y que dependan de las hormonas que afectan sin dirección la modelación / remodelación. Como estas curvas reflejan el estado funcional del mecanostato, resultan atractivas como referencia para efectuar por comparación un diagnóstico biomecánico de osteoporosis. Este trabajo analiza curvas de correlación entre MI (y) y vDMO total (x) de scans de pQCT (XCT-960, Stratec) del radio distal de 331 varones y mujeres normales de 6 a 84 años, para describir su evolución respecto de la esperable interacción de hormonas sexuales, con aplicación potencial al referido diagnóstico. Las curvas para varones y mujeres, coincidentes hasta los 12 años de edad, mostraron patrones muy diferentes luego de los 15, adoptando entre esas edades posiciones intermedias. En los varones aumentó preferentemente el MI, sin grandes cambios en la vDMO durante toda la vida. En las mujeres, en cambio, aumentó mucho menos el MI, pero mucho más la vDMO, hasta la menopausia, luego de la cual el MI permaneció constante, y la vDMO se redujo lentamente. Estos cambios pueden explicarse: 1. de niño a hombre, porque el gran aumento de la fuerza muscular estimula poderosamente el crecimiento óseo en ancho ("drifts modelatorios" de Frost), perifirizando el tejido cortical y optimizando la resistencia ósea a la flexión y a la torsión; y 2. de niña a mujer, porque los estrógenos inhiben el crecimiento perióstico metafisiario, y defienden al tejido trabecular yuxtamedular (sitio mecánicamente poco relevante) contra su eliminación por remodelación en modo "desuso" por el mecanostato (efecto conveniente a efectos reproductivos). Luego de la menopausia, las pérdidas de masa mineral afectan predominantemente a esa aglomeración de material poco efectivo, antes que al MI, lo que minimiza su impacto sobre la resistencia ósea. El valor diagnóstico de las curvas consiste, pues, en que proveen una referencia de valores *correlativos entre masa y distribución* del material óseo, distinta para cada sexo, que la densitometría standard no está en condiciones de proporcionar.

EFFECTOS DE LA GH SOBRE LAS INTERACCIONES MÚSCULO / HUESO EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS. J.L. Ferretti, S. Feldman, R. Gordon, G.R. Cointry. Depto. De Inmunología y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfacálcico (CEMFOC), Facultad de Medicina, UNR, Rosario.

Los efectos de la GH sobre las interacciones músculo /hueso son poco conocidos. Este trabajo analiza los efectos de 0, 30 ó 150 mUI/d de GH sc durante 45 días sobre la masa, las propiedades materiales y geométricas (pQCT) y la aptitud mecánica de las diáfisis femorales en flexión, y la masa de los gastrocnemios, de ratas adultas Sprague-Dawley hipofisectomizadas (Hx; n = 5,8,8). La GH mejoró las propiedades geométricas (perímetro perióstico -no endóstico-, espesor cortical, momentos de inercia seccionales -MI's-), la masa mineral y la calcificación (CMO, DMO volumétrica) del tejido cortical, y la rigidez y la resistencia a la fractura de las diáfisis. El módulo elástico (rigidez intrínseca) del tejido compacto no varió significativamente, pero se correlacionó linealmente con la rigidez y la resistencia diafisarias, mostrando pendientes similares pero diferentes ordenadas al origen para cada grupo. Esto sugiere la participación de otras variables (propiedades geométricas) en la patogenia de los cambios inducidos. El área cortical y los MI's correlacionaron con las mejoras mecánicas mostrando una pendiente única para todos los grupos, indicando que los efectos de la GH dependieron más de los cambios de la arquitectura (masa + distribución) que de la calidad del material óseo. El tratamiento indujo también un desplazamiento "anabólico" (arriba y a la derecha) de las curvas de "distribución (y) / calidad (x)" (MI / vDMO o módulo elástico), con patrón dosis-respuesta. La masa del gastrocnemio (y) fue incrementada paralelamente a la variación de los MI's y de las propiedades mecánicas (x); pero los datos de las ratas tratadas mostraron un corrimiento a la derecha en las gráficas, sugiriendo que el impacto biomecánico de la hipertrofia muscular sobre la arquitectura diafisaria decreció con la dosis. No se detectaron efectos negativos sobre las variables musculares y óseas estudiadas. El tratamiento habría adicionado hueso nuevo, normal o levemente hipermineralizado, principalmente sobre el periostio, mejorando así la arquitectura cortical y la resistencia diafisaria en relación con la dosis. La reducción dosis-dependiente de la influencia positiva de la hipertrofia progresiva del gastrocnemio sobre el fémur, puede explicarse asumiendo que la GH aumentó proporcionalmente más (o más rápido) la masa muscular que la resistencia ósea. Si esto se confirmara, indicaría que la mejora de la masa ósea inducida por la GH a dosis crecientes dependería progresivamente más de sus efectos metabólicos sistémicos (influencia no-direccional sobre el balance formación / destrucción) que sobre las interacciones biomecánicas músculo / hueso.

ANÁLISIS POR DEXA DE LAS INTERACCIONES MÚSCULO / HUESO EN OBESAS HIPERSULINÉMICAS EUGLICÉMICAS. M. Ulla, M. Stivala, R. Noriega, G. Cointry, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Osteopatías Médicas, Córdoba, y Centro de Estudios de Metab. Fosfocálcico (CEMFOC), UNR.

La densitometría no puede estimar la resistencia ósea pero puede analizar las relaciones entre las óseas mineral, magra y grasa (CMO, MM, MG) con sentido biomecánico. Este estudio describe esas relaciones determinadas en cuerpo entero (Norland XR-36) en 24 mujeres euglicémicas pre y post-menopáusicas, con hiperinsulinemia y distribución central típica de la grasa abdominal, asociadas con glucemias e insulinemias basales y post-estimuladas con glucosa 75 gramos. El CMO se expresó en forma cruda y también ajustada a una MG común de 18 kg (Aj-CMO) según la asociación logarítmica natural entre esas variables, y se calcularon los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LM. Las pacientes se clasificaron en 3 grupos según su insulinemia basal (I :<19, II: 19-26, y III: >26 UI/dl). Se observaron correlaciones positivas entre la insulinemia basal y el peso corporal, la MM y la MG, pero no con el CMO. Los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LBM decrecieron exponencialmente con la insulina sérica o el peso. Las correlaciones entre el CMO o el Aj-CMO y la MM fueron lineales para todos los grupos, y paralelas a las observadas en 400 controles normales de edades similares. Sin embargo, se observaron diferencias significativas (ANCOVA,  $p < 0.001$ ) entre las ordenadas al origen para los diferentes grupos, con orden decreciente I > II > III. La diferencia en ordenada al origen respecto de los controles fue levemente positiva para el grupo I, levemente negativa para el grupo II, y significativamente negativa para el grupo III. La condición pre o postmenopáusica no afectó el significado de esos resultados. Ninguna de las variables estudiadas correlacionó con la variación insulinémica pre y post-estimulación. A pesar de no mostrar efecto aparente sobre la glicemia en estos pacientes, la alta insulinemia basal habría incrementado su peso, su MM y su MG. Además, asumiendo que la MM refleja la musculatura, estas pacientes tendrían un incremento desproporcionado de la masa muscular respecto de su relativamente poco afectada masa ósea. Si así fuera, entonces el exceso de insulina habría reducido la natural influencia biomecánica de los músculos sobre el esqueleto, propuestamente desplazando el punto de referencia (la deformación "típica" a manifestar frente a cargas usuales máximas; una constante biológica) del sistema de control biomecánico de la masa y la estructura ósea de acuerdo con la teoría del «mecanostato» [CTI 62:1, 1998]

2002

EFFECTOS DE LA GH SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECANICA FEMORAL Y SOBRE LA MUSCULATURA REGIONAL EN RATAS HIPOFISECTOMIZADAS (Hx). S. Feldman, G.R. Cointry, M.E. Leite Duarte, R.F. Capozza, L. Sarrío, J. Romero, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, UNR; Universidad Fluminense de Río de Janeiro, Brasil; Laboratorios BioSidus, Bs.As.

Para describir biomecánicamente los efectos osteomusculares de la GH, se determinaron la rigidez y la resistencia diafisarias, la rigidez intrínseca (módulo elástico E), la BMD volumétrica (vBMD), los diámetros, el área y el momento de inercia cortical de los fémures (tests mecánicos y pQCT), la tasa de aposición mineral (MAR) y la relación osteoide/hueso (OS/BS) trabecular tibial (histomorfometría dinámica) y el peso de los músculos gastrocnemios, de ratas intactas (n = 9) ó Hx a los 15 días (20), sin otro tratamiento (controles Hx, 4) ó tratadas desde 15 días después con 30 (8) ó 150 mUI/d sc de GH (8) por 45 días. El análisis de diferencias intergrupales y asociaciones significativas (siempre  $p < 0.05$ ) entre variables sugiere que la Hx retrasó el desarrollo osteomuscular sin *catch-up* ulterior completo, afectando así la rigidez y la resistencia diafisarias. El retraso del desarrollo óseo

habría sido mayor que el muscular. La Hx redujo también la vBMD cortical en asociación con el déficit muscular, inhibiendo la MAR y aumentando la relación OS/BS. Paradójicamente, la Hx aumentó la rigidez cortical (E), quizá alterando sus determinantes microestructurales. La Hx alteró la correlación natural entre las propiedades materiales y geométricas corticales, quizá desplazando el setpoint del mecanostato óseo. Esto redujo la rigidez y la resistencia diafisarias en forma rebelde al tratamiento. La GH tendió significativamente a compensar correlativamente los efectos de su carencia sobre la mineralización ósea y el desarrollo morfométrico esquelético y muscular. Pero no normalizó los determinantes microestructurales de la rigidez del tejido duro, ni la resistencia de las diáfisis integradas, quizá por esta última causa. Quedan aun determinar los efectos de dosis mayores de GH sobre este modelo; por qué la Hx redujo tanto la vBMD cortical, y pese a éso el material se rigidizó en forma rebelde al tratamiento; y las eventuales influencias de los demás efectos de la Hx sobre estos resultados.

EVALUACION DENSITOMETRICA DE DIFERENCIAS SEXUALES EN LAS RELACIONES MÚSCULO-HUESO EN CUERPO ENTERO Y MIEMBROS EN 3.500 HOMBRES Y MUJERES NORMALES. G.R. Cointy, C. Cure-Cure, P.E. Cure-Ramírez, R.F. Capozza, J.L. Ferretti. Univ. Metropolitana de Barranquilla, Colombia; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, UNR, Rosario.

Hemos demostrado que las relaciones entre las masas densitométricas mineral (BMC, y) y magra (MM, lineal a la muscular, x) del cuerpo entero son lineales y paralelas, con mayor altura gráfica (proporción BMC/LM) para mujeres pre-MP, intermedia para hombres y mujeres post-MP, y menor para niños. El paralelismo de las curvas evidenció la regulación homeostática ósea por el trabajo muscular en la especie (*mecanostato* óseo), y la diferente proporción BMC/LM reflejó su modulación por las hormonas sexuales. Analizamos ahora el cuerpo total y los miembros inferiores y superiores (c.t., m.i., m.s.) de 500 hombres, 1500 mujeres pre-MP y 1500 post-MP colombianos normales, evaluando las diferencias de proporción BMC/LM mediante ANCOVA. Los datos de c.t. y de m.i. confirmaron la mayor proporción BMC/LM de las mujeres pre-MP ( $p < 0.001$ ), y homologaron los datos masculinos a los de mujeres post-MP. En m.s., en cambio, los hombres mostraron la mayor proporción BMC/LM ( $p < 0.001$ ), seguidos por las mujeres pre- y post-MP. Luego de ajustar los datos de BMC a valores comunes de masa grasa, hombres y mujeres pre-MP compartieron la mayor proporción en c.t. y m.i., mientras que en m.s. la misma decaía en el orden: hombres > mujeres pre-MP > mujeres post-MP ( $p < 0.001$ ). El paralelismo de las curvas tendió a mantenerse. Estos llamativos resultados, congruentes con el efecto potenciador estrogénico sobre la respuesta celular ósea al estímulo mecánico, refuerzan la hipótesis de que las hormonas sexuales desvían el punto de referencia del *mecanostato* dificultando la remodelación con balance negativo por desuso. Este efecto se facilitaría por adición de la gravedad (importante en las mujeres por su mayor masa grasa) en m.i., y resultaría neutralizado y aun revertido en los hombres en m.s., donde sólo juega su mayor musculatura como prácticamente el único estímulo mecánico. Esta es la primera evidencia de este tipo utilizando DEXA.

DESARROLLO DE SOFTWARE ORIGINAL PARA CALCULO DE PERCENTILES DE LA RELACIÓN DENSITOMETRICA MÚSCULO/HUESO DEL CUERPO ENTERO Y DE LOS MIEMBROS PARA DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE OSTEOPENIAS POR DESUSO Y SISTEMICAS. R. Capozza, C. Cure Cure, G. Cointy, E. Roldán, H. Plotkin, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, UNR; Osteolab, Barranquilla, Colombia; USAL, BsAs; Shriners' Hospital, Montréal, Canadá.

La estructura ósea está determinada por la musculatura regional, y a ella debe referirse su análisis biomecánico. Determinando las masas mineral (CMO) y magra (MM, correlativa de la muscular) del cuerpo entero (DEXA), demostramos a. que ambas están asociadas linealmente, con pendiente única a cualquier edad, sexo y hábito corporal, y afectadas mutuamente por la actividad física, y b. que la ordenada al origen de esa correlación varía con el sexo y el estado reproductivo. Este trabajo procura un diagnóstico del grado de alteración de la relación hueso / músculo por trastornos sistémicos (Fig.1). Hemos desarrollado curvas de referencia normales para la relación CMO vs MM, a. para equipos Norland XR-26, en cuerpo entero de 545 niños, 228 hombres, 330 mujeres pre- y 347 post-MP, y b. para equipos Lunar DPX, en cuerpo entero y miembros superiores e inferiores de 500 hombres, 1500 mujeres pre-MP y 1500 post-MP, mostrando los IC para 1, 2 y 3 DS (z-scores) y los percentiles 0.1 a 99.9 para los datos en cada caso. En base a esa información, generamos un software que, a partir de los datos personales incluyendo edad, sexo y condición reproductiva, y los valores individuales de BMC y MM de cuerpo entero y de los miembros con cada equipo, sin datos antropométricos, 1. muestra las curvas de referencia de percentiles y z-scores correspondientes a la condición ingresada, 2. posiciona el punto representativo del individuo en esas gráficas, 3. calcula y expone el percentilo y el z-score correspondientes, 4. imprime las gráficas con los puntos y los valores determinados (Fig.2), y 5. archiva la información para monitoreo. Se presentan ejemplos de aplicación en pacientes dializados, hiperinsulinémicos e hipopituitarios, que comparan los percentilos y z-scores con ventajas respecto del uso de datos de CMO, como la mejor referencia asequible para distinguir entre osteopenias "por desuso" y sistémicas.

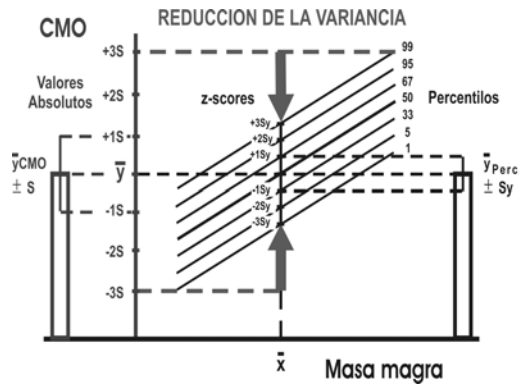


Figura 1

Figura 2

2003

ANÁLISIS TOMOGRÁFICO Y BIOMECÁNICO DE LAS INTERACCIONES MÚSCULO-HUESO EN RATONES SELECCIONADOS PARA CONFORMACIÓN CORPORAL. G. Cointry, R.J. Di Masso, R. Capozza, J. Ferretti, M.T. Font. Inst. de Genética Experimental y CEMFoC, Fac. de Cs. Médicas, CIC-UNR, Rosario.

La selección artificial de ratones de ambos sexos con amplia variación en la conformación corporal (cuerpo liviano / esqueleto largo; cuerpo pesado / esqueleto corto) a partir de una línea parental, permitió analizar correlaciones entre indicadores de la calidad material, geométrica y mecánica del hueso cortical determinados tomográficamente y destructivamente en las diáfisis femorales, y el peso de los músculos gastrocnemios en estado adulto, eludiendo las asociaciones alométricas que normalmente oscurecen las interrelaciones biomecánicas músculo-hueso. Los resultados sugieren que 1. la masa muscular no dependería alométricamente de la masa corporal en cualquier tipo de condición; 2. las proporciones geométricas entre largo y grosor diafisario no serían determinantes independientes de la estructura ni la resistencia ósea; 3. el desarrollo muscular no dependería del óseo; 4. el diseño diafisario estaría condicionado más directamente por la capacidad muscular para deformar mecánicamente al esqueleto en forma direccionalmente orientada, que por el peso del cuerpo a soportar; 5. la adaptación del diseño diafisario estaría, además, condicionada en forma inversa por la calidad mecánica (rigidez intrínseca) del tejido óseo mineralizado; 6. la resistencia ósea estaría gobernada más directamente por la eficiencia de la respuesta adaptativa del diseño óseo que por la calidad mecánica del material mineralizado, y 7. esa adaptación biomecánica de la resistencia ósea al uso habitual del esqueleto, conforme su propia constitución microestructural y bioquímica, estaría determinada más ajustadamente por la influencia dinámica de las contracciones musculares que por la carga estática, gravitatoria, del peso del cuerpo. El conocimiento de estas relaciones, difíciles de demostrar en condiciones naturales, es crucial para interpretar la homeostasis biomecánica de la estructura esquelética y la etiopatogenia de osteopenias y osteoporosis. No parece existir impedimento para extrapolarlo al análisis de cualquier osteopatía fragilizante humana.

EFFECTOS DE LA HIPOFISECTOMÍA (Hx) Y DE LA GH RECOMBINANTE HUMANA (rhGH) SOBRE LA CALIDAD MATERIAL Y EL COMPORTAMIENTO "ELÁSTICO" Y "PLÁSTICO" ÓSEO EN RATAS. S. Feldman, G. Cointry, R. Capozza, L. Sarrió, J.L. Ferretti. CEMFoC, Fac. de Cs. Médicas, UNR, Rosario.

Para estudiar los efectos osteomusculares de la Hx y del reemplazo parcial con rhGH, determinamos la rigidez (módulo elástico E) y la DMO volumétrica (vBMD) del hueso cortical; el área y el momento de inercia (MI, indicador arquitectónico) seccionales, y la rigidez y las resistencias "elástica" (inicial) y "plástica" (pre-fractura) de las diáfisis femorales (pQCT y tests mecánicos), y el peso del gastrocnemio, en ratas intactas (n=9) o Hx a los 15 días (20), estas últimas tratadas con 0 (4), 0.4 (8) ó 2.0 (8) IU/kg/d sc de rhGH por 45 días, desde los 15 días de operadas. La Hx retrasó el desarrollo osteomuscular (gastrocnemio, geometría ósea), afectando la rigidez y la resistencia diafisarias, y redujo la vBMD del cortical, pero curiosamente lo rigidizó (mayor E). La correlación natural entre props. geométricas y materiales óseas (MI vs E) sugirió una interacción "anabólica" con el control direccional de la modelación por el uso mecánico (*mecanostato* óseo). Esto redujo la rigidez y la resistencia "plástica" y final de las diáfisis. Estos hallazgos inéditos reflejarían cambios microestructurales del tejido óseo independientes de la masa mineral (compatibles con un retraso del turnover de colágeno que aumentaría los diámetros de las fibras y de los cristales), críticos para la generación y el progreso de los *cracks*, tal vez derivados de la supresión de otras hormonas (tiroideas, prolactina). Las dosis usadas de rhGH previnieron incompletamente los efectos negativos de la Hx sobre el desarrollo osteomuscular, pero no modificaron la hipomineralización y rigidización del tejido óseo, ni los inusuales efectos sobre el comportamiento "plástico" de las diáfisis (menos asociado que la arquitectura ósea al desarrollo muscular). Resta investigar los efectos de dosis mayores de rhGH y la interacción de otras hormonas. Estos hallazgos originales merecen atención, porque ponen en duda la hipótesis de normalidad del tejido óseo remanente en las osteopenias endocrino-metabólicas.

EFFECTOS DE LA SOMATOTROFINA RECOMBINANTE HUMANA (rhGH) SOBRE LA BIOMECÁNICA MÚSCULO-ESQUELÉTICA EN RATAS OVARIECTOMIZADAS (OX). G. Cointry, S. Feldman, R. Capozza, P. Reina, M. Fracalossi, J.L. Ferretti. CEMFoC, Fac. de Cs. Médicas, UNR, Rosario.

Para analizar los efectos músculo-esqueléticos de la rhGH, se la inyectó (150 UI/kg/d x 3 meses) a ratas de 3 meses enteras u OX. Sus fémures se scanearon por pQCT en la mediodiáfisis y se testaron luego en flexión, y se pesaron sus músculos gastrocnemios. La OX redujo la mineralización (vDMO) y la rigidez (módulo elástico E) del tejido duro, sobrecompensando ese efecto por un ensanchamiento óseo (liberación del crecimiento perióstico) que mejoró la arquitectura seccional diafisaria (momento de inercia, MI). La dosis ensayada de rhGH tuvo poco efecto sobre la rata intacta, pero previno el deterioro de la mineralización (no de la rigidez) del material duro en la OX, incrementando aditivamente las variables geométricas diafisarias (MI) mejoradas por la falta de estrógenos, y aumentando la carga de fractura. La combinación de los efectos de OX y rhGH sobre indicadores de la calidad material y arquitectónica ósea (correlación MI vs E) sugiere un desplazamiento "anabólico" del *setpoint* del *mecanostato* óseo, con repercusión biomecánica positiva sobre las diáfisis (mayor carga de fractura que el control). Estos efectos: de OX, y de rhGH sobre OX, fueron correlativos con aumentos aditivos de la masa muscular; pero la repercusión de la mejora muscular fue más evidente sobre la arquitectura ósea (MI) que sobre la resistencia a la fractura. Esta aparente incongruencia se explica por la reducción de la calidad del material duro (E), que la OX indujo y la rhGH no previno (tal vez por no actuar sobre la microestructura del material mineralizado). Estas evidencias 1. apoyan la indicabilidad de la rhGH para mejorar osteopenias post-menopáusicas con deterioro estructural importante, pero la relativizan en tanto se desconozca la naturaleza de sus efectos (o de su falta de efecto) sobre la calidad mecánica del material duro afectada por la carencia estrogénica, y 2. desafían la hipótesis de normalidad del material remanente en las osteopenias metabólicas en general, en forma original.

2004

CUANTIFICACION ORIGINAL NO-INVASIVA DE RELACIONES BIOMECANICAS OSTEOMUSCULARES DE VALOR DIAGNÓSTICO EN ADULTOS NORMALES. R.F. Capozza, G.R. Cointy, M. Morosano, A.M. Massoni, S.E. Ferretti, S. Feldman, N.M. Fracalossi, M.V. Ferretti, M.C. Ferullo, G. Marchetti, P. Reina, A. Carbone, R. Tozzini, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC) y Servicio de Ginecología, Hospital Provincial del Centenario.

Para establecer relaciones funcionales originales entre indicadores óseos (tibia) y musculares (pantorrilla), se analizaron scans de pQCT de 4 sitios standard en las piernas de 21 hombres, 40 mujeres pre-MP y 90 post-MP. 1. El área % de mayor BMD volumétrica (vBMD) cortical decayó con el tiempo de post-MP respecto de la de vBMD media ( $r=-0.654$ ,  $p<0.001$ ), cuantificando el avance de este deterioro respecto de las pre-MP. 2. La relación positiva entre el momento de inercia (MI, indicador arquitectónico, y) y el área cortical de la sección (x; curva de *distribución/masa*) plotó más alto en los hombres y más a la izquierda en las post-MP que en las pre-MP (ANCOVA, ambas  $p<0.001$ ), cuantificando la eficiencia de distribución del material compacto disponible. 3. La relación negativa entre MI (y) y vBMD cortical (x; curva de *distribución/calidad*, siempre  $p<0.001$ ) cuantificó el desplazamiento "anti-anabólico" (a la izquierda y abajo) de las mujeres post-MP respecto del resto. 4. La relación negativa entre MI (y) y vBMD trabecular (x; curva de *distribución/aglomeración*, siempre  $p<0.001$ ) cuantificó la tendencia masculina (mecánica) a privilegiar la arquitectura cortical y la femenina (hormonal) a acumular material trabecular mecánicamente ineficiente. 5. Las relaciones positivas entre el Stress-Strain Index (SSI, indicador mecánico) y el MI ó la vBMD cortical ( $p<0.001$  ambas) cuantificaron la participación independiente de factores geométricos (MI) y materiales (vBMD) en la determinación de la resistencia a la fractura. 6. Las relaciones positivas entre BMC, MI ó SSI (y) y el área seccional muscular (x; curvas de *masa, distribución ó resistencia vs fuerza*, siempre  $p<0.001$ ) cuantificaron las relaciones músculo-hueso mostrando pendientes menores para las post-MP (ANCOVA, siempre  $p<0.001$ ). La *z-scorización* de esas curvas (referencia normal independiente de la edad) permite cuantificar cualquier desviación, con especificidad de sexo y de estado reproductivo, según criterios biomecánicos modernos.

EFFECTOS NOVEDOSOS DEL OLPADRONATO (OPD) SOBRE EL COMPORTAMIENTO OSEO ELÁSTICO Y PLÁSTICO PRE-FRACTURA EN RATAS NORMALES. G. Cointy, R. Capozza, N. Mondelo, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Medicina, UNR, Rosario; Gador SA, Buenos Aires.

Se trataron 44 ratas de 5 sem de ambos sexos con dosis altas (45-90 mg/kg/d) de OPD oral (Gador) x 3 meses, contra 16 controles. Se determinaron vBMD, perímetros endo y perióstico (ePM, pPM), área (A) y momento de inercia (MI) corticales (pQCT), y la rigidez (relación carga/deformación) y resistencia femoral a la fractura durante las fases de deformación *elástica* (reversible, sin microcracks) y *plástica* (irreversible, acumulación de microcracks; tests de flexión), calculándose la rigidez del material mineralizado (módulo elástico E) y un Índice de Resistencia Ósea (BSI = vBMD \* MI), que predice la resistencia ósea pero no captura ningún factor microestructural cortical ajeno a la mineralización. El OPD incrementó ePM, pPM, A y MI correlativamente, pero no vBMD ni E, mejorando la rigidez/resistencia diafisaria durante la fase elástica. La resistencia creció (machos, +38%,  $p<0.001$ ) principalmente debido a un gran aumento de la proporción de carga soportada durante la fase plástica (machos, +300%,  $p<0.001$ ). El BSI no predijo la resistencia a la fractura en las ratas tratadas. La mejora del comportamiento elástico reflejaría la mejora anabólica de la geometría diafisaria, independiente de la mineralización y rigidez de la compacta; o sea, fuera del control estructural óseo por el *mecanostato*. La gran mejora del comportamiento plástico, y la falla del BSI como predictor de resistencia, sugieren un llamativo efecto del OPD sobre algún determinante micro-estructural de la calidad mecánica cortical, independiente de la mineralización (arreglo cristalino, calidad colágena, etc) que afecte el progreso de los cracks en el material duro. Estos efectos directos sobre el mecanismo de producción de las fracturas son desconocidos hasta hoy para cualquier tratamiento osteológico, y podrían explicar por qué los efectos positivos de los bisfosfonatos sobre la DMO (DXA) y la tasa de incidencia de nuevas fracturas no resultan necesariamente correlativos.

MODELO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE TEJIDO ÓSEO ESPONJOSO DE MANDÍBULA DE RATA PARA SU ESTUDIO BIOMECÁNICO. M. Sivak, M.B. Guglielmotti. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

El estudio de las propiedades biomecánicas del tejido óseo de los maxilares, resulta de suma importancia para poder estimar su respuesta frente a distintas terapéuticas ampliamente utilizadas. La reparación ósea post-exodoncia en ratas constituye un modelo experimental de activa osteogénesis y remodelado óseo. La utilización de dicho modelo nos permite evaluar histológica e histomorfométricamente la cronodinamia de la reparación y el remodelado óseo post-exodoncia, así como el efecto de factores locales y sistémicos que pueden influenciar sobre este proceso. Dentro de este marco, la bibliografía tanto clínica como experimental sobre las propiedades biomecánicas de los maxilares es escasa. Tampoco se describe una metodología estandarizada para la obtención y el análisis de las muestras, no existiendo trabajos que evalúen las características biomecánicas del tejido óseo esponjoso en el reborde desdentado. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar una metodología estandarizada para obtener muestras de tejido óseo esponjoso formado de novo en el reborde desdentado, para su estudio biomecánico. Para esto en un trabajo previo desarrollamos en nuestro laboratorio una técnica quirúrgica atraumática, para la exodoncia completa de los molares inferiores de ratas Wistar (Guglielmotti et. al J. Oral Maxillofac. Surg. 43:359, 1985). A los animales bajo anestesia general se les realizan las exodoncias de los tres molares inferiores utilizando instrumental diseñado ad-hoc. Luego de sacrificar los animales, siguiendo las directivas del National Institutes of Health (NIH Publication No 85-23, Rev. 1985); los maxilares se resecan, se radiografían y se acondicionan según el estudio biomecánico a realizar. Para obtener las muestras, se debe tener en cuenta consideraciones anatómicas propias de estos animales de experimentación. Las ratas poseen incisivos de crecimiento continuo, que son desgastados por atrición durante la vida del animal. En el caso del maxilar inferior, este se ubica ocupando la porción inferior del cuerpo mandibular y por debajo de las raíces de los molares. En tal sentido, la porción superior del mismo en sentido longitudinal, ofrece un plano de clivaje para poder separar el reborde desdentado del cuerpo mandibular. Utilizando este reparo anatómico como guía, es que separamos el reborde desdentado del cuerpo mandibular. El límite anterior se ubica en mesial del primer alveólo post-exodoncia. El límite posterior es por distal del alveólo correspondiente al tercer molar. Las muestras obtenidas de esta forma corresponden al reborde desdentado. Las mismas, están compuestas por una zona central de tejido óseo esponjoso formado de novo, y dos finas corticales correspondientes a las tablas vestibular y lingual. La metodología descripta permitiría la evaluación biomecánica de tejido óseo esponjoso neoformado y su correlación con el estudio histológico e histomorfométrico. En caso de que el ensayo sea destructivo, la correlación puede hacerse sobre el hemimaxilar contralateral. El presente modelo experimental permitiría aplicar diferentes metodologías para el estudio biomecánico de este tejido óseo esponjoso mandibular. Dentro de este contexto podrían utilizarse ensayos compresivos, modelos de elementos finitos, nanoindentación, entre otros. Subsidios: UBA O 020, CONICET PIP 6042.

EFFECTOS NOVEDOSOS SOBRE LAS PROPIEDADES MATERIALES Y EL COMPORTAMIENTO PLÁSTICO DE HUESOS DE RATA, INDEPENDIENTES DE LA MINERALIZACIÓN Y CON IMPACTO SOBRE EL MECANISMO DE FRACTURA. G. Cointry, R. Capozza, S. Feldman, M. Chiappe, S. Daniele, D. Fracalossi, P. Reina, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, UNR.

La resistencia ósea a la fractura depende de 3 factores independientes, que operan sucesivamente en el proceso fracturario: rigidez (resistencia a la deformación), resiliencia (resistencia a la generación de cracks), y tenacidad (resistencia al progreso de esos cracks). La rigidez depende del módulo elástico (E) y de la distribución espacial del tejido duro. La resiliencia determina el límite del comportamiento "elástico" de los huesos (deformación reversible), y la tenacidad refuerza el sucesivo comportamiento "plástico" (deformación irreversible) hasta la fractura. Las 2 últimas propiedades configuran la "resistencia" a la fractura. Su estudio es importante porque involucra factores de "calidad ósea" no siempre dependientes de la mineralización. Hemos identificado efectos inéditos sobre estas propiedades en fémures de ratas tratadas con hipofisectomía (Hx; 20 tratados, 9 controles), ovariectomía (Ox; 6,5), oipadronato (OPD; 24,16), alendronato (ALN; 13,13) ó (OH)3Al (14,14), ó con diabetes genética tipo I (línea eSS; 9,10), analizados mediante pQCT y tests mecánicos (Tabla). Todas estas condiciones indujeron aumentos o reducciones significativas ( $p < 0.01$  siempre) del % de carga soportado en condiciones plásticas (tenacidad), cuya magnitud o cuyo sentido variaron independientemente de 1. la mineralización (vDMO) de la compacta; 2. la rigidez o módulo E del tejido; 3. la rigidez diafisaria (relación carga/deformación), y/o 4. la carga límite soportada elásticamente (resiliencia). En 2 casos particulares (Hx, eSS), el módulo E varió independientemente de la mineralización, hallazgo también singular. Exceptuando solamente el grupo tratado con (OH)3Al, nuestro Bone Strength Index (BSI), producto de la vDMO cortical (indicador de "calidad" material) y el momento de inercia seccional (indicador de "calidad" del diseño diafisario), falló en predecir la carga de fractura en los demás grupos tratados. La independencia entre efectos y la incapacidad predictiva del BSI (que no captura factores microestructurales de calidad material), sugiere la participación de fibras colágenas y cristales en esos efectos, asociados más con el progreso (tenacidad) que con la formación (resiliencia) de cracks, relevantes para el mecanismo de fractura durante la deformación plástica, proceso no necesariamente asociado a la mineralización. Estos hallazgos 1. explican algunos efectos asimétricos, aparentemente paradójicos, de tratamientos actuales (especialmente bisfosfonatos) sobre la mineralización y la incidencia de nuevas fracturas, y 2. cuestionan la creencia de que la masa ósea remanente es biológica y mecánicamente normal en las osteopenias metabólicas, en congruencia con estudios con otras metodologías. La Biomecánica Ósea tiene mucho por aportar a la Osteología Clínica, para evitar la peligrosa extrapolación de las determinaciones densitométricas usuales hacia el mal definido concepto de "calidad ósea".

**Tabla. Variación de las propiedades biomecánicas femorales en las distintas condiciones experimentales**

Condición o tratamiento	vDMO cort	Módulo E	Mom. de Inercia	Rigidez diafis	Resiliencia	Tenacidad	Carga final	Predicc por BSI
Hx	↓ 17 %	↑ 70 %	↓ 74 %	↓ 88 %	↓ 42 %	↓ 75 %	↓ 53 %	No
Ox	↓ 2 %	↓ 20 %	↑ 6 %	↓ 18 %	↓ 13 %	↑ 34 %	↓ 7 %	No
OPD	=	=	↑ 31 %	↑ 7 %	↑ 8 %	↑ 285 %	↑ 29 %	No
ALN	=	=	=	=	=	↑ 41 %	↑ 15 %	No
AI	↓ 2 %	↓ 18 %	↑ 10 %	=	=	↓ 32 %	↓ 6 %	SI
Diabetes	↑ 3 %	↑ 85 %	↓ 58 %	↑ 45 %	=	↓ 81 %	↓ 18 %	No

EVOLUCION TEMPORAL DE PARAMETROS BIOMETRICOS, HISTOMORFOMETRICOS Y BIOMECANICOS DE LA MANDIBULA DE LA RATA HIPOFISOPRIVA. M.I. Olivera, C. Bozzini, P. Mandalunis, C.E. Bozzini, R. Alippi Cátedras de Fisiología y de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires

La resistencia biomecánica de la mandíbula (M) depende de la rigidez intrínseca del material óseo y de la distribución espacial del tejido mineralizado. Las propiedades biomecánicas cambian con la edad. En la M de la rata, ambos parámetros alcanzan sus valores máximos entre los 90 y 120 días de edad. El modelo de la rata hipofisectomizada (HX) ha sido extensamente usado para estudiar la regulación del crecimiento óseo por las hormonas adenohipofisarias. Hemos demostrado recientemente que la HX en la rata induce la transformación del fémur juvenil en un hueso adulto caracterizado por su elevada densidad y su inusual módulo de elasticidad, a pesar de la supresión del crecimiento longitudinal. El presente proyecto evalúa los efectos de la HX temprana (30 d) en ratas hembras Sprague-Dawley sobre parámetros biométricos, biomecánicos y de masa ósea determinados 5 meses más tarde (adulthood). Los controles fueron ratas de la misma edad iniciales (BS) o adultas (CON). La biometría fue realizada mediante la medición de distancias entre puntos notables de M; las propiedades biomecánicas, mediante el test de flexión a 3 puntos en un equipo Instron 4442; la masa ósea, mediante el contenido total de calcio en las cenizas luego del calcinamiento a 600°C; el volumen de hueso interradicular, mediante histomorfometría. Las ratas HX mostraron: 1) supresión de la ganancia de peso y longitud corporales ( $p > 0.05$ ); 2) cese de crecimiento de M, evidenciado por disminución del "área mandibular" y de las medidas de longitud de base y altura de rama, con mantenimiento de proporciones infantiles entre sus porciones anterior y posterior ( $p > 0.05$ ); 3) aumento del peso de M (1.50x,  $p < 0.0001$ ), asociado con incremento de la masa ósea (2.10x,  $p < 0.0001$ ) y del volumen de hueso interradicular (1.7x,  $p < 0.0001$ ); 4) aumento de las propiedades extrínsecas: rigidez (2.61x,  $p < 0.001$ ), límite elástico (4.65x,  $p < 0.001$ ) y carga de fractura (4.01x,  $p < 0.001$ ) e intrínsecas: módulo de elasticidad (1.73x,  $p < 0.001$ ). Los resultados fueron analizados mediante el test de Student. Conclusión: La mandíbula de la rata hipofisectomizada sufre modificaciones durante la ontogenia que se caracterizan por incremento de la rigidez extrínseca e intrínseca, del pico de masa ósea, y de la densidad ósea. PROYECTO UBACYT O-011.

## BISFOSFONATOS

[Volver a índice](#)

1985

BIODISPONIBILIDAD DEL AMINOPROPILIDEN DIFOSFONATO (APD) EN LA RATA. E. Ceñal do Garavaglia, E. J. A. Roldán, E. Montuori. Departamento de Investigaciones Farmacológicas Laboratorios Dr. Gador y Cía.

El APD es un bisfosfonato aminado. Con respecto al EHDP, presenta un mecanismo de acción diferente (Reitsma P., 1982), las dosis inhibitorias de la resorción ósea no afectan la mineralización ni el crecimiento (Reitsma P., 1980), la tolerancia clínica es elevada (Mautalen C., 1984), la duración de sus efectos es prolongada (Bijvoet, 1985). En este trabajo se estudia la biodisponibilidad sistémica del (14-C)-APD en la rata. Se emplearon ratas Wistar, de 6 meses de edad y un peso corporal ( $X \pm DE$ ) de  $300 \pm 10$  g los machos y de  $240 \pm 12$  g las hembras. Mantenido en jaulas ad hoc, en temperatura ambiental constante, períodos de luz/oscuridad de 12 horas, con agua y alimento balanceado ad libitum. El APD fue marcado con (14 C) presentando una actividad específica de 0.0148 mCi/mmol (Labriola R). Cada roedor fue tratado, en ayunas, con 5 microCi de APD p.o. Un animal por sexo fue sacrificado, a las 1, 2, 4, 8 y 24 horas. Muestras de sangre, hígado, riñón y Músculo esquelético fueron solubilizadas para la medición de radioactividad. Las curvas obtenidas no demuestran diferencias según el sexo. En hígado y riñón no hay acumulación significativa. En sangre se observa un rápido aumento hasta la hora 2 persistiendo una fase en meseta hasta la hora 8. La captación muscular es similar o



mayor a la sanguínea. A las 24 horas se verifica un descenso moderado de los niveles sanguíneos, hepáticos y renales. En el músculo la eliminación parece ser mucho más lenta. En orina de 24 horas se registra un 32-35% y en el lavado y contenido intestinal se recupera un 35%, persistiendo un 19-20% en los órganos estudiados y el resto principalmente en el tejido óseo como lo demuestra De Grossi y col. (1984). El (14 C)-APD presenta un definido perfil de absorción, superior al de otros bifosfonatos. La biodisponibilidad absoluta es elevada, alrededor del 65%. La proyección de estos de estos también sugieren una cinética de eliminación lenta y bicompartimentada.

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA AGUDA DE DOS BIFOSFONATOS SOBRE LA CALCEMIA Y LA FOSFATEMIA EN EL CONEJO C. Casco, E. Cefial de Garabaglia, R. Giuliani, N. Kelijman, C. Mautalen, E. Montuori. Departamento de Investigaciones LAB. Dr. Gador y Cia Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal Instituto de Cardiología del Hospital Español.

La administración i.v. de cualquiera de los dos bisfosfonatos más empleados en la terapéutica (etiliden bisfosfonato (EHDP) iaminopropiliden. bisfosfonatos (APD)), produce paro cardíaco en diástole, efecto que depende de la dosis empleada y de la velocidad de la aplicación. Hemos podido comprobar que la dosis letal se reduce de alrededor de  $2 \times 10^{-4}$  mol.Kg<sup>-1</sup> para ambas sustancias a  $1,4 \times 10^{-4}$  mol.Kg<sup>-1</sup> para el APD y a  $0,8 \times 10^{-4}$  mol.Kg<sup>-1</sup> para el EHDP, cuando la velocidad de administración se lleva de 2-3 minutos a pocos segundos. La muerte se presenta de inmediato (1 a 2 min.) con apnea y precedidas de contracciones clónicas. Los animales que sobreviven se reponen rápidamente sin alguna ulterior sintomatología. En pruebas con corazón aislado de sapo hemos observado que éste cesa de contraerse cuando la concentración de APD o EHDP alcanza  $1,2 \times 10^{-3}$  M, y retoma su función normal agregando CaCl<sub>2</sub> al líquido de Ringer. Esto parecía indicar que el paro cardíaco y la muerte súbita de los animales fuera debida a hipocalcemia producida por los bisfosfonatos. En este trabajo estudiamos el comportamiento de la calcemia (Ca iónico y total) y la fosfatemia en conejos inyectados con dosis crecientes de APD y EHDP en forma de bolo (5 seg) por medio de una cánula (Abbacath 22 g.) introducida en la carótida. Antes de efectuar la inyección y 1 3-5 y 10 minutos después se extrajo sangre para su análisis. Para cada dosis se emplearon distintos animales. También en esta serie de experimentos confirmamos la mayor toxicidad del EHDP y por esta razón la dosis máxima administrada de este compuesto ha sido de  $4 \times 10^{-5}$  mol.Kg<sup>-1</sup>. Con ambas drogas se produce una disminución de calcio iónico. Sin embargo, con el APD los valores tienden a normalizarse rápidamente mientras que en los animales tratados con EHDP la hipocalcemia es más prolongada. Se encontró una diferencia notable en el comportamiento de la calcemia total ya que con APD ésta se modifica en forma paralela al calcio iónico, mientras que con EHDP, en bajas dosis, la concentración del calcio total no varía, mientras con la más alta se observa un ligero aumento. Esta diferencia posible es debida a que estas concentraciones el complejo Ca/EHDP es soluble, mientras que el Ca/APD, siendo insoluble, precipita. Estudios "in vitro" realizados en nuestro laboratorio han puesto en evidencia que la reducción de la calcemia (total) debida al APD refleja la formación de un complejo equimolecular insoluble. La fosfatemia no presentó ninguna variación significativa con ninguno de los compuestos.

1992

EFFECTOS CRONICOS DEL PAMIDRONATO Y EL DIMETIL-PAMIDRONATO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL Y LA RESISTENCIA A LA COMPRESION DE LOS CUERPOS VERTEBRALES LUMBARES EN RATAS OVARIETOMIZADAS. N. Mondelo, R. Capozza, E. Montuori, J.R. Zanchetta. J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, CIUNR-CONICET), Rosario; División de Investigaciones, Labs."Dr.Gador"; e Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Se suministró oralmente 2,4 u 8 mg/kg/d de pamidronato (APD) ó 0,2,0,4,0,8 ó 1,2 mg/kg/d de dimetil-pamidronato (M2-APD) durante 10 semanas a ratas Wistar postovariectomía peripuberal (OVX) para observar su hipotético efecto preventivo sobre el deterioro de la resistencia vertebral lumbar a la compresión provocado por la carencia estrogénica con referencia a controles normales (n = 6/grupo). El APD no modificó las propiedades mecánicas ni la calidad material vertebral a las dosis ensayadas. El Me2-APD, en cambio, mejoró la resistencia a la fractura y a la deformación respecto de los controles OVX con efecto dosis-respuesta, hasta asimilarlas estadísticamente a los normales a las dos dosis mayores (carga de fractura: + 12.2 y +23.1 %, p>0.05 y p<0.05 vs OVX; relación carga/deformación: +32.0 y +64.0%, p<0.01 y p<0.001). Estos cambios correlacionaron con mejoras de las propiedades mecánicas del material óseo (stress a la fractura: +37.9 y +41.5%, p<0.01 y p<0.001; módulo de elasticidad: +44.3 y +36.8%, p<0.001 y p<0.01), presumiblemente por aumento de la densidad mineral volumétrica (equipo Norland XR-26 con software específico: +58.8 y +51.2%, p<0.05 ambos). Esta diferencia de comportamiento de ambos bisfosfonatos, evidenciada sobre rangos de dosis aproximadamente equivalentes respecto de lo observado antes efectuando ensayos de flexión sobre diáfisis femorales, señala al Me2-APD como compuesto eventualmente preferencial para su futuro uso clínico en el tratamiento de las osteopenias a neto predominio en hueso esponjoso.

1994

INDICADORES BIOQUIMICOS EN RATAS ADULTAS HIPERTIROIDEAS SHAM Y OVX TRATADAS CON BIFOSFONATOS. S.N. Zeni. C. Gomez Acotto, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires

Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo óseo incrementando no sólo la formación, sino también la resorción. La tirotoxicosis produce osteopenia debido al aumento en el turnover óseo el cual representa un factor de riesgo importante en el desarrollo de las fracturas osteoporóticas, en particular en la postmenopausa. Un problema clínico de importancia sería prevenir la iatrogenia ósea que se produciría por la asociación entre el hipotiroidismo 2dario y la osteoporosis postmenopáusica, tanto por la terapia de reemplazo con tiroxina en las mujeres hipotiroideas, especialmente más allá de los 60 años o por la terapia de supresión en el tratamiento de

cáncer o nódulos tiroideos. Al igual que en las mujeres durante los primeros estadios de la post menopausia, las ratas OVX exhiben inicialmente un marcado aumento en el turnover óseo; por otra parte los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea. Sobre estas bases, hemos realizado este trabajo experimental para establecer si la administración simultánea o no de Olpadronato(OL) tendría algún efecto beneficioso sobre la masa y el turnover óseo de ratas OVX inyectadas crónicamente con L-tiroxina. Se utilizaron 64 ratas Sprague-Dawley de 28 semanas (220±2 g) las que luego de una operación SHAM u OVX se dividieron en 8 grupos de 8 animales cada uno. La experiencia comenzó 2 días después de la cirugía y la duración fue de 5 semanas. Los 8 grupos fueron: G1: SHAM+placebo; G2: SHAM +L-Tir.; G3: SHAM+OL; G4: SHAM+L-tir+OL. G5: OVX+placebo; G6: OVX+L-Tir; G7: OVX+OL y G8: OVX+OL+L-Tir. La L-Tir se administró diariamente y el OL en forma de una dosis semanal en forma ip. El estudio consiste en el análisis del peso corporal, tamaño óseo, análisis bioquímicos, histomorfometría y densitometría. En esta oportunidad presentaremos los resultados obtenidos con el peso corporal y los parámetros bioquímicos.

Grupo	Var.peso	FAL	FALósea	HP/Cr	T4sérica
SHAM+Placebo	42±4	52.3±6.3	25.4±2.8	0.13±0.02	2.2±0.2
SHAM+L T4	37±5	47.3±4.7	24.0±1.9	0.11±0.01	5.5±0.6
SHAM+OL	56±11	61.8±3.9	21.8±1.3	0.09±0.00	2.6±0.2
SHAM+OL+L-T4	41±6	43.7±4.8	25.6±0.9	0.12±0.01	5.3±0.5
OVX+Placebo	76±7	49.6±4.8	27.0±0.8	0.28±0.01	2.6±0.2
OVX+L-T4	68±5	53.3±5.8	25.6±1.5	0.23±0.02	7.6±1.2
OVX+OL	67±5	79.0±5.1	29.2±2.9	0.12±0.00	2.4±0.3
OVX+OL+L-T4	70±7	69.0±5.9	33.0±2.4	0.14±0.02	6.7±1.1

La resorción medida por la relación HOPr/Creat. urinaria aumentó en las ratas OVX tanto en las que recibieron placebo como en las hipotiroidizadas, la que pudo revertirse por el OL. Los indicadores de formación FAL total y ósea, aumentaron en las ratas OVX tratadas con OL. Conclusiones: Estos resultados iniciales muestran que en las ratas OVX, que presentaron o no hipotiroidismo, el OL disminuyó el nivel de los indicadores bioquímicos de resorción a la vez que aumentó los de formación.

EFFECTOS SUBCRONICOS DEL OLPADRONATO (DIMETIL-PAMIDRONATO, Me2-APD) SOBRE EL FEMUR DE RATA IN VIVO - I. CAMBIOS DIAFISARIOS MODELATORIOS Y BIOMECANICOS OBSERVADOS CON DOSIS ALTAS. N. Mondelo, V. Peluffo, R. Capozza, G. Cointry, J.R. Zanchetta, E. Montuori, J.L. Ferretti. CEMFoC (CIUNR-CONICET), UNR, Rosario Fundación de Investigaciones Metabólicas, y Gador SA, Buenos Aires.

Hemos demostrado antes efectos positivos de dosis orales altas (8, 40 ó 200 mg/kg/d x 6 meses) del olpadronato sobre la arquitectura y la biomecánica diafisaria femoral en ratas, sólo evidentes en machos (JBMR 5S: 105, 1990 & 6 (S1): S128, 1991; Bone 1994, en prensa). Se ensayaron ahora dosis orales de 0, 45, 60 o 90 mg/kg/d x 3 meses en grupos de 10 ratas macho o hembra de 4 semanas, como parte de un estudio de toxicidad. Sus fémures fueron estudiados densitométrica (DEXA; Norland XR-26), tomográfica (pOCT, Stratec XCT-960, scans mediodiafisarios), y mecánicamente (tests de flexión a 3 puntos). El tratamiento aumentó paralelamente la resistencia y rigidez diafisarias, el área cortical seccional y su momento de inercia Ix (pQCT), y la BMD de proyección (DEXA) (p<0.05 a p<0.001), no así la BMD volumétrica cortical (pQCT). Como antes, estos efectos fueron mucho más evidentes en machos. La carga de fractura mejoró por incremento del componente plástico de resistencia, en función del Ix y del peso corporal. Una asociación negativa (habitual en ratas normales; Ferretti et al, JBMR 8:1389,1993; Bone 14:265,1993) entre la calidad arquitectónica seccional (Ix, ordenadas) y la rigidez del material óseo (módulo de elasticidad E) indicó la integridad de la regulación mecanostática de la modelación diafisaria en función de la rigidez ósea. Sin embargo, E fue menor, e Ix mayor, en los machos (que fueron también 50% más pesados que las hembras), indicando una mayor respuesta mecanostática modelatoria. Una correlación múltiple demostró que la mejora mecánica fue proporcional a la arquitectónica, y ésta inversa a la rigidez del material. Esto indica que el olpadronato, aún a dosis muy altas, mejora la arquitectura y las propiedades mecánicas óseas en ratas normales jóvenes, potenciando la respuesta modelatoria mecanostática a la actividad física, y notablemente sin deteriorar la mineralización. La mejora de la resistencia a la deformación plástica podría indicar un inédito efecto sobre la calidad de la unión colágeno/mineral o del cemento interlamelar. La ineficacia en hembras es atribuible a una menor biodisponibilidad ósea de la droga y/o a una menor respuesta mecanostática derivada de su menor biomasa y/o de la mayor rigidez de su material óseo.

EFFECTOS SUBCRÓNICOS DEL OLPADRONATO (DIMETIL-PAMIDRONATO, Me2-APD) SOBRE EL FÉMUR DE RATA IN VIVO - II. CAMBIOS METAFISARIOS TOMOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS EN ANIMALES JÓVENES TRATADOS CON DOSIS ALTAS. J.L. Ferretti, Y.R. Ma, C. Jerome, G.R. Cointry, R.F. Capozza, N. Mondelo, E. Montuori, W.S.S. Jee. CEMFoC (CIUNR-CONICET), UNR, Rosario; Fundación de Inv. Metabólicas y Gador SA, Bs. Aires; Radiobiology Division, Univ. Of Utah, Salt Lake City, Utah, y The Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest Univ., Winston-Salem, North Carolina, USA.

Se acepta que los bisfosfonatos inhiben la reabsorción ósea. En realidad, este efecto traduce una reducción (a) de la fase de reabsorción de la modelación, y (b) de la frecuencia de activación de unidades remodelatorias. Este trabajo describe algunas de las consecuencias de la intensidad de esta acción, observadas en un estudio de toxicidad de olpadronato (45, 60 ó 90 mg/kg/d x 3 meses), derivado más potente y menos nocivo que el APD, sobre las activas tasas de modelación y remodelación habituales en las metafisis femorales distales de ratas macho o hembra de sólo 4 semanas (n=10/grupo). Se efectuaron estudios radiográficos, densitométricos (DEXA, Norland XR-26), tomográficos (pQCT, Stratec XCT-960; scans transversales de 1 mm) e histológicos (cortes longitudinales y transversales de 6 µm, sin decalcificar). El olpadronato provocó, a todas las dosis, un engrosamiento metafisario "en clava", con imágenes radiográficas y tomográficas llamativamente sólidas, sin

signos de cavidad ni de porosidad. La BMD (DEXA) fue muy superior a la de los controles. Su expresión volumétrica (pQCT) arrojó valores 10-15% superiores en la región central (normalmente esponjosa) que en la periférica (correspondiente a la compacta;  $p < 0.01$ ). Histológicamente, el material metafisario (1) presentaba pequeños poros, inobservables tomográficamente, y (2) estaba constituido por haces de esponjosa primaria, entre los cuales se intercalaban porciones de cartílago calcificado (materiales que normalmente deberían haberse reemplazado por esponjosa secundaria). Se interpreta que el tratamiento produjo, a las altas dosis (tóxicas) ensayadas, (a) una fuerte inhibición de la remodelación metafisaria de tejidos primitivos de alta densidad, y (b) una detención de la reabsorción modelatoria en la superficie perióstica. Esta evidencia (1) denota la elevada potencia antiabsortiva del olpadronato, y (2) alerta sobre la eventual producción de estas manifestaciones exageradas de su actividad (que también presentan otros bisfosfonatos) en tratamientos pediátricos intensivos.

EFFECTOS SUBCRÓNICOS DEL OLPADRONATO (DIMETIL-PAMIDRONATO, Me<sub>2</sub>-APD) SOBRE EL FÉMUR DE RATA IN VIVO – III. TRATAMIENTO I.V. CURATIVO DE LA REPERCISIÓN MECÁNICA DE LA OSTEOPOROSIS POSTOVARIETOMÍA A DOSIS BAJAS. G.R. Cointy, N. Mondelo, E. Montuori, J.L. Ferretti. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Rosario; Fundación de Investigaciones Metabólicas, y Gador SA, Bs. Aires.

Mostramos antes [Bone Miner 17 (S1): 150, 1992] efectos preventivos de dosis orales diarias de APD (2, 4 y 8 mg/kg) y olpadronato (0.2, 0.4, 0.8 y 1.6 mg/kg) administradas durante 2 meses, contra la repercusión biomecánica de la inmovilización sobre la diáfisis femoral en ratas recién ovariectomizadas (OX). Ahora administramos 150, 300 ó 600 ug/kg/2 sem. i. v. del compuesto más activo (olpadronato) durante 12 semanas (6 inyecciones) a grupos de 6-8 ratas, comenzando 3 meses después de someterlas a OX peripuberal. Sus diáfisis femorales fueron luego estudiadas densitométrica (DEXA; Norland XR-26), tomográfica (pQCT; Stratec XCT-960) y mecánicamente (tests de flexión a 3 puntos). La OX redujo significativamente la BMD de proyección (DEXA) y la volumétrica (pQCT), la calidad mecánica (módulo elástico, stress elástico máximo) y la carga de fractura, sin provocar cambios en la rigidez ni en la geometría seccional (área, momento de inercia Ix; pQCT) de las diáfisis. El olpadronato neutralizó todos los efectos negativos de la OX con patrón dosis-respuesta, y aumentó a valores supernormales la rigidez diafisaria a todas las dosis, sin variar tampoco los parámetros geométricos. La OX anuló la relación naturalmente positiva entre la calidad del material y la resistencia diafisaria a la fractura. El olpadronato corrigió este efecto sólo a la dosis más alta. Ningún tratamiento afectó la relación normalmente negativa entre la calidad arquitectónica de la sección diafisaria (Ix) y la rigidez del material (E), pero se observaron zonas de distribución características para cada grupo en la gráfica. Los datos indican un efecto curativo inédito de las bajas dosis ensayadas de olpadronato sobre la repercusión de la carencia estrogénica prolongada sobre la densidad mineral y la calidad mecánica del hueso-órgano, mediatizado por una recuperación de la calidad mecánica del tejido cortical. La ineficacia del olpadronato sobre la arquitectura seccional, así como la rigidez diafisaria supernormal producida en las condiciones ensayadas, contrastan con sus efectos y los de otros bisfosfonatos sobre animales normales, y debieran investigarse adicionalmente. Esto confirma, además, nuestra anterior proposición (Bone Miner 20:265, 1993) de que los efectos de los bisfosfonatos difieren según las condiciones impuestas por el modelo experimental.

1995

EFFECTOS DEL RISEDRONATO ADMINISTRADO SOLO O LUEGO DE hPTH(138) SOBRE TIBIAS Y FÉMURES DE RATA INMOVILIZADOS O SOBRECARGADOS. J.L. Ferretti, Y.F. Ma, R.F. Capozza, G.R. Cointy, R. Alippi, W.S.S. Jee. CEMFoC, Rosario; IDIM-FIM, Buenos Aires, y Radiobiology Division, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

Para estudiar la repercusión del efecto anti-remodelante óseo del risedronato en la especie, se sometieron 66 ratas hembra de 6 meses a inmovilización crónica (IM) de una pata trasera, con sobrecarga (SC) de la otra. Cuatro grupos de 6 animales recibieron 200 ug/kg/d sc de hPTH durante 3 meses. Dos de ellos se sacrificaron. De los restantes, uno continuó IM/SC sin tratar y el otro, junto con 6 ratas más que no recibieron antes hPTH, se trataron con 5 ug/kg sc 2/sem de risedronato durante los siguientes 2 meses, sacrificándose todos luego. Controles intactos o IM/SC, sin otro tratamiento, se sacrificaron a los 0, 3 y 5 meses de estudio. Ambos fémures fueron scaneados por pQCT en la mediodiáfisis y en la metafisis distal, y ensayados en flexión a 3 puntos. Cortes frontales sin decalcificar de las metafisis proximales tibiales del lado IM se estudiaron histomorfométricamente. Confirmando observaciones anteriores [Capozza et al, Bone 17: en prensa], la hPTH aumentó la BMD volumétrica cortical femoral y el área (A) y el momento de inercia seccional (CSMI) en ambas patas; pero el módulo de elasticidad E del material óseo y la carga de fractura diafisaria sólo mejoraron del lado SC. Estos cambios correlacionaron positivamente con los parámetros histomorfométricos Tb.Ar, Tb.N, BFR y Er.Pm, y negativamente con Tb.Sp en las patas IM. Su magnitud declinó luego de suspender la hPTH a causa de la erosión del hueso neoformado; pero no lo hizo, o aun se exageró (CSA, CSMI), bajo el efecto secuencial del risedronato, respetando también esas correlaciones. El discreto aumento de Er.Pm y Rm.P mediado por la hPTH se incrementó luego de su supresión, pero el risedronato bloqueó ese fenómeno. El risedronato dado sólo tuvo poco efecto sobre la histomorfometría de las tibia IM, pero aumentó notablemente la CSA, el CSMI y la carga de fractura femoral en ambas patas, y el módulo E sólo en las patas IM. Estos datos muestran que el risedronato es capaz (a) de incrementar directamente la masa, la arquitectura y la eficiencia mecánica ósea en el modelo estudiado, y (b) de mantener o aún potenciar los efectos anabólicos de la hPTH sobre la estructura y la biomecánica ósea en tratamiento secuencial. Los efectos positivos de ambos compuestos sobre la calidad mecánica del material óseo y del hueso integrado mostraron alta dependencia de la historia de estimulación mecánica del miembro.

DENSITOMETRIA ÓSEA EN RATAS ADULTAS HIPERTIROIDEAS OVARIETOMIZADAS (OVX) TRATADAS CON OLPADRONATO. S.N. Zeni, C. Gomez Acotto, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

El exceso de hormonas tiroideas incrementa tanto la actividad osteoclástica como la osteoblástica, pero con un predominio en la velocidad de resorción lo que da lugar a una pérdida de masa ósea. Los bisfosfonatos se utilizan como agentes antiresortivos en gran cantidad de enfermedades metabólicas óseas en las que se encuentra elevado el remodelamiento óseo. El propósito de este estudio es evaluar, mediante un modelo experimental en ratas OVX, el efecto de un exceso de hormonas tiroideas sobre el hueso y el posible efecto protector de un bisfosfonato de 3era. generación como el Olpadronato (Olp) sobre la disminución de la masa ósea en hipertiroidismo. Se utilizaron 40 ratas Sprague-Dawley de 28 semanas ( $220 \pm 2$  g) las que luego de una operación SHAM u OVX se dividieron en 5 grupos de 8 animales cada uno. La experiencia comenzó 2 días después de la cirugía y la duración fue de 5 semanas. Los 5 grupos fueron: G1:SHAM+placebo; G2:OVX+placebo; G3:OVX+L-Tir, G4:OVX+Olp y G5: OVX+01p+L-,Tir. Se administró en forma intraperitoneal: 250 ug/kg/día de T4 y 0.3 mg/kg/semana de Olp. A la quinta semana se analizó por DEXA: la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) en esqueleto total y la DMO en fémur, tibia y columna L2-L4. RESULTADOS:

GRUPO	DMOtotal	CMOtotal	DMO(mg/cm2)		
	mg/cm2	mg	tibia	fémur	L2-L4
SHAM+Vh	279± 3a,b	673±38	255± 6a,c	309±11a	257± 6a
OVX+Vh	264± 3a	607±37a	235± 3a	285± 7	245± 5
OVX+Olp	277± 2	703±36	272±7	320± 7	260± 6
OVX+T4	260± 2c	480±44a,b	221± 4 b	259± 7a,b	221± 5a,b
OVX+T4+Olp	319±13b,c	636±57b	303±13 b,c	320±11b	291±12b

a,b,c: dos letras iguales, expresa diferencias significativas entre esos grupos. EL CMO disminuyó por efecto de la OVX. La administración de T4 no acentuó esta disminución. El Olp aumentó el CMO hasta alcanzar el nivel de los controles SHAM. La DMO total disminuyó en las ratas OVX+Vh respecto de las SHAM que tampoco aumentó por tratamiento con T4. El Olp en ratas OVX con o sin T4 impidió la pérdida en la DMO total. Respecto de las ratas SHAM, la OVX disminuyó la DMO en tibia en forma significativa, pero no lo hizo en columna o fémur. El tratamiento con T4 hizo disminuir la DMO en fémur, tibia y columna, tanto respecto de las SHAM como de las OVX+Vh. El tratamiento con Olp impidió la disminución en la DMO en todos ellos. En el grupo OVX+Vh+T4, el aumento en la DMO total, a nivel de columna y tibia mostró un valor significativamente mayor que el de las ratas controles SHAM. CONCLUSIÓN: En el presente estudio, el Olp no sólo inhibió la resorción sino que aumentó la formación ósea.

EFFECTOS PROTECTORES DEL ALENDRONATO CONTRA LA REPERCUSION NEGATIVA DE LA OVARIECTOMIA SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECANICA FEMORAL EN RATAS. A. Chiappe, G. Iorio, E. Alvarez, M. Meta, G.R. Cointry, R.F. Capozza, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. CEMFoC (CIUNRCONICET), Fac.de Medicina, UNR; Cát.de Fisiol, Fac.de Veterinaria, UBA; Instituto/Fundación de Investig. Metab.(IDIM-FIM), Buenos Aires.

El alendronato es conocido por su propiedad de inhibir la remodelación sin producir trastornos de la mineralización ósea a dosis corrientes en modelos animales y humanos. Este trabajo analiza su efecto protector sobre la estructura y la resistencia mecánica de las diáfisis femorales, estudiadas mediante tomografía computada periférica cuantitativa (pQCT) y tests de flexión a 3 puntos, en ratas ovariectomizadas (OX). Se administró una dosis simil-terapéutica (5 ug/kg s.c. 21sem x 6 meses) y otra 5 veces mayor (n = 13,14), según las pautas ad-hoc de la FDA para estudios preclínicos de este tipo, comenzando inmediatamente luego de OX peripuberal (modelo preventivo), controlándose simultáneamente 15 ratas sham y 15 OX sin tratar. El alendronato previno la deformabilidad diafisaria (relación cargaldeformación, -15.7%,  $p < 0.01$ ) y del material cortical (módulo elástico, -20.5%,  $p < 0.01$ ) y la fragilidad diafisaria (+6.7%,  $p < 0.05$ ) derivadas de la OX, con efecto dosis/respuesta, sin variar la concentración mineral volumétrica (tomográfica, pQCT) ni de proyección (absorciométrica standard, DEXA), ni la arquitectura ósea. La producción de cambios en la calidad mecánica del material cortical, no acompañada por la tradicional respuesta compensatoria arquitectónica de la modelación diafisaria, se reflejó en las llamadas "curvas de distribución/calidad" (relaciones normalmente negativas entre arquitectura seccional y calidad material ósea), que resultaron diferentes para los animales OX sin tratar respecto de los tratados sin distinción de dosis (ANCOVA,  $p < 0.05$  y  $p < 0.05$  respectivamente). Este hallazgo expresó las diferencias producidas por los distintos tratamientos en cuanto a la adaptación modelatoria de las diáfisis al uso mecánico. Los resultados sugieren que el AHBP previene contra el impacto negativo de la OX sobre la estructura y la biomecánica ósea protegiendo (y aún mejorando por sobre el normal) la calidad del material, aunque sin afectar la mineralización. La información no permite dilucidar cuál otro parámetro constitutivo o estructural óseo es afectado, pero revela una interacción del efecto del alendronato con la regulación mecanostática de la modelación diafisaria.

1996

EFFECTOS PUROS O COMBINADOS DE LA hPTH (1-32) Y DE LOS BISFOSFONATOS (BP) PAMIDRONATO Y OLPADRONATO (APD, OLP) SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECANICA FEMORAL EN RATAS. J.L. Ferretti, N. Mondelo, G.R. Cointry, E. Montuori. CEMFoC, UNR, Rosario; IDIM-FIM, y Depto. De Farmacología Experimental, Gador SA, Buenos Aires.

Demostremos antes que el tratamiento secuencial hPTH (1-38)/BP produce efectos biomecánicos complementarios en huesos largos de rata [Bone 17:353S-364S, 1995]. Ahora, 6 grupos de 4 ratas macho de 3 meses recibieron 150 ug/kg/d sc de hPTH (1-32) 40 mg/kg/d orales de APD u OLP; o PTH simultánea con cada BP, o ningún tratamiento por 4 semanas. Uno de sus fémures fue scaneado por tomografía computada periférica (pQCT) para determinar área seccional (A), calidad arquitectónica (momentos de inercia axial y polar, xMI, pMI) y contenido y densidad mineral volumétrica, (vMC, vMD) diafisarios. Todos los tratamientos aumentaron la vMD ( $p < 0.001$ ). La hPTH aumentó el vMC pero no el A, el xMI ni el pMI. Ambos BPs (OLPD>APD) mejoraron vMC y A, más notablemente administrados junto con hPTH (siempre  $p < 0.05$ ). Un índice no-invasivo de resistencia ósea (BMI= pMI x vMD), validado antes para fémur en flexión [Bone 18:97-102, 1996], mejoró con ambos BPs y más

aún agregando hPTH, pero no con hPTH sola. Las correlaciones pMI (y) vs vMD (x), que describiéramos antes como curvas de "distribución/calidad" [Bone 17:353S-364S, 1995], mostraron zonas gráficas representativas para hPTH a la derecha, y para BPs solos o combinados a la derecha y arriba. Estos resultados (a) muestran que la hPTH (1-32) mejoró anabólicamente la mineralización, y ambos BPs mejoraron anticatabólicamente la mineralización, la masa y la arquitectura óseas, potenciados por la hPTH; y (b) apoyan el tratamiento combinado hPTH/BP de osteopatías fragilizantes humanas, con argumentos biomecánicos.

COMPARACIÓN DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN RATAS ADULTAS HIPERTIROIDEAS OVARECTOMIZADAS (OVX) Y SHAM TRATADAS CON OLPADRONATO. S.N. Zeni, C. Gómez Acotto, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Peviamente encontramos que la DMO del esqueleto total disminuyó por la OVX y que la administración de T4 no produjo una disminución adicional. Sin embargo se produjo una disminución a nivel de la tibia, fémur y columna. El propósito de este estudio fue comparar el efecto de la administración exógena de T4 y el posible efecto protector del Olpadronato (Olp), ante la presencia o no de hormonas estrogénicas. Se utilizaron 64 ratas Sprague-Dawley de 28 semanas (220±2 g) las que luego de una operación SHAM u OVX se dividieron en 8 grupos de 8 animales cada uno. La experiencia comenzó 2 días después de la cirugía y la duración fue de 5 semanas. Los 8 grupos fueron: G1 y G2: SHAM u OVX+placebo; G3 y G4: SHAM u OVX+L-Tir; G5 y G6: SHAM u OVX+Olp y G7 y G8: SHAM u OVX+Olp+L-Tir. Se administró en forma intraperitoneal: 250ug/kg/día de T4 y 0.3 mg/kg/semana de Olp. A la quinta semana se analizó por DEXA: la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) en esqueleto total y la DMO en fémur, tibia y columna L2-L4. Los resultados fueron:

GRUPO	DMOtotal		CMOtotal		DMO(mg/cm2)	
	mg/cm2	Mg	tibia	fémur	L2-L4	
SHAM+Vh	273±3	673±38	255±6	309±11		258±6
OVX+Vh	264±3	607±37	235±3	285±7		245±5
SHAM+Olp	286±3	702±15	286±4	326±9		276±3
OVX+Olp	277±2	710±36	272±3	320±7		262±5
SHAM+T4	269±2	623±36	245±4	299±8		250±4
OVX+T4	260±2	480±44	220±4	256±6		221±5
SHAM+T4+Olp	280±3	770±31	277±7	320±11		275±4
OVX+T4+Olp	319±13	611±57	294±16	320±11		292±12

El CMO disminuyó por la OVX. El T4 acentuó esta disminución en ratas OVX, pero no en SHAM. El Olp en ratas OVX aumentó el CMO hasta alcanzar el nivel de los controles SHAM. El mayor CMO se observó en las ratas SHAM+T4+Olp. La DMO total disminuyó en las ratas OVX+Vh respecto de las SHAM que no aumentó por tratamiento con T4. En ratas SHAM el T4 no produjo ningún cambio significativo. El Olp en ratas OVX con o sin T4 impidió la pérdida en la DMO total. La OVX disminuyó la DMO en tibia en forma significativa, pero no lo hizo en columna o fémur y el tratamiento con T4 hizo disminuir aún más la DMO en fémur, tibia y columna. En las SHAM sólo a nivel de la tibia se produjo un cambio significativo. En todos los casos el tratamiento con Olp impidió la disminución en la DMO. CONCLUSIÓN: En el presente estudio, a excepción de la tibia, la presencia de estrógenos parecería disminuir el efecto de las hormonas tiroideas. El Olp inhibió en todos los casos la resorción ósea.

EL OLPADRONATO MEJORA LA COMPETENCIA MECANICA FEMORAL A DOSIS ALTAS EN RATONES HEMBRA. G. Cointry, N. Mondelo, V. Peluffo, J.L. Ferretti. CEMFoC, UNR, Rosario; IDIM-FIM, y Depto. de Farmacología Experimental, Gador S.A., Buenos Aires.

Para describir sus efectos biomecánicos óseos a dosis altas, se administraron 0, 40, 60 o 90 mg/kg/d p.o. de OLPD, bisfosfonato de producción local a grupos de ratones hembra de 4-5 semanas (n= 7, 6, 10, 8) durante 3 meses. Sus diáfisis femorales se escanearon luego por tomografía computada periférica (pQCT) y se ensayaron en flexión. Respecto del control, todas las dosis mejoraron la resistencia diafisaria a la fractura (p>0.05, p>0.01, p<0.001), aunque no a la deformación, por aumentar el área y el momento de inercia (CSMI) de la sección (p<0.001 siempre) y la densidad mineral volumétrica del hueso cortical (p<0.01, p<0.01, p>0.05); aunque redujeron la calidad mecánica del material óseo (módulo de elasticidad, E, p<0.01, p<0.05, p<0.001). Indudablemente, el OLPD estimuló la modelación ósea en estas condiciones. No hay referencias publicadas de que los bisfosfonatos aumentan directamente el trabajo osteoblástico in vitro, pero si de que ejercen efectos anabólicos óseos indirectos in vivo, tal vez vía estímulo paratiroideo. En este estudio, la mejor relación arquitectónica seccional (CSMI, mejorada) y rigidez intrínseca del material cortical (E, reducida) en los ratones tratados sugiere una interacción anabólica del OLPD con el punto de referencia del control mecánico de la modelación (mecanostato). Este efecto, sea directo o indirecto, tuvo lugar sin deteriorar la mineralización aún a altas dosis en las condiciones ensayadas por lo cual resulta potencialmente interesante para la prevención o tratamiento de osteopatías fragilizantes humanas.

1997

EFFECTOS SUBCRÓNICOS DEL ALENDRONATO (AHBP) SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA BIOMECAÁNICA VERTEBRAL EN RATAS TRAS OVARECTOMIA (OX) PERIPUBERAL. M.A. Chiappe, G. Iorio, E. Alvarez, M. Meta, G.R. Cointry, R.F. Capozza, J.R. Zanchetta, L. Mosekilde, J.L. Ferretti. CEMFoC (UNR), Rosario; IDIM/FIM, Bs.As., Cátedra de Fisiología, Fac.de Odontología, UBA; Institute of Anatomy, University of Aarhus, Dinamarca.

Se administraron dosis sc de 5 ó 25 ug/kg de AHBP 2 / sem por 6 meses a ratas inmediatamente luego de una OX peripuberal (n=13,14), observándose 15 controles sham y 15 OX. Sus cuerpos vertebrales L2, L3 y L4 fueron respectivamente seccionados y scaneados al microscopio electrónico de barrido (SEM), calcinados para medir contenido en cenizas, o ensayados en compresión. Contrariamente a lo esperado, la OX no deterioró la

estructura, la composición ni la calidad mecánica vertebral en estas condiciones. Tampoco se produjeron efectos con la dosis de 5 ug/ kg de AHBP. La dosis de 25 ug/kg, en cambio, mejoró significativamente el contenido y la concentración de cenizas, la robustez de la estructura trabecular y cortical al SEM, la rigidez estructural, la resistencia a la fractura (en valores crudos, pero no ajustados a contenido en cenizas), y la absorción de energía por unidad de deformación de los cuerpos, por sobre ambos controles. A esa dosis, el AHBP mejoró la relación naturalmente positiva entre las propiedades mecánicas o el contenido en cenizas y el tamaño vertebral. Sus efectos respetaron, en cambio, las correlaciones normalmente positivas entre propiedades mecánicas y contenido o concentración de cenizas, así como entre carga de fractura y rigidez estructural. Las curvas de "distribución / calidad" (correlaciones entre calidad arquitectónica (y) y material (x) [Bone 17, S4:353S,1995]) mostraron la naturaleza anabólica (anti-catabólica) de esos efectos. Estos resultados muestran que el modelo ensayado, pese a su demostrada utilidad para analizar efectos sobre la diáfisis femoral [Bone 17:601,1995], no es adecuado para mostrar cambios vertebrales por OX ni por dosis bajas de AHBP (la experiencia actual y las normas de la FDA (USA) aconsejan ensayar modelos curativos de dosis mayores que 5 ug/kg sobre ratas más viejas). Sin embargo, el mismo mostró efectos positivos indudables de la dosis de 25 ug/kg, que señalan la potencial indicabilidad de este tratamiento para mejorar las propiedades estructurales vertebrales, y que debieran tomarse como base para futuros estudios.

EFFECTO COMPARATIVO DEL OLPADRONATO (OLPa), ALENDRONATO (ALE) Y PAMIDRONATO (APD) EN RATAS ADULTAS OVARIECTOMIZADAS (OVX) TRATADAS CRONICAMENTE CON TIROXINA (T4). S.N. Zeni, C. Gómez, Acotto, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Previamente observamos que la administración de OLPa prevenía la pérdida ósea causada por exceso de T4 en ratas OVX. En el presente estudio comparamos el efecto de otros dos bisfosfonatos (BF): ALE y APD en dosis equivalentes. Se utilizaron 72 ratas Sprague-Dawley de 28 semanas (220±2 g) que luego de ser OVX o SHAM operadas, se dividieron en 9 grupos de 8 ratas cada uno. Los animales fueron tratados con 250 ugT4/kg/d o vehículo en forma intraperitoneal 6 veces por semana y/o 0.3 mg OLPa; 0.2 mgALE ó 1.5 mg/kg/semana una vez por semana. Las ratas fueron sacrificadas a las 5 semanas donde se extrajo sangre previa colocación en jaulas metabólicas para recoger orina de 24 hs. Se analizó por DXA "in vivo" la densidad mineral ósea (DMO) en: esqueleto total, columna lumbar, fémur y también a nivel de tibia distal, media y proximal. Se determinó hidroxiprolina/creatinina en orina (HOP/C) y fosfatasa alcalina ósea (b-FAL en mUI/mL). Los resultados en X±ES fueron los siguientes:

	SHAM		Ovariectomizadas						
	Vh	+OLPa	T4 +ALE	+APD	+Vh	+T4 +OLPa	+ALE	+APD	
HOP/C	13±1	28±1b	12±1a	16±2a	14±2a	23±1b	14±2ac	12±1ac	13±2ac
b-FAL	25±2	27±1b	29±3b	24±3b	26±2	27±1b	33±2c	32±2c	29±2c
DMO									
total	273±3	264±3b	299±10a	278±3a	274±4a	260±2a	277±2c	281±3c	284±5c
columna	258±6	245±5	262±5a	274±5a	266±9a	221±5a	282±9c	276±6c	267±8c
fémur	309±11	285±7	320±7a	348±12a	327±9a	256±6a	313±9c	321±7c	314±5c
DMO de tibia									
Total	255±6	235±3b	272±3a	271±5a	272±4a	220±4a	277±9c	261±5c	258±6c
distal	241±9	255±4	229±4	236±8	246±6a	216±6	240±6c	245±7c	237±8c
proxim.	299±7	257±8b	334±4a	322±9a	318±6a	244±9	299±9c	302±8c	297±9c
media	215±7	225±4	214±6	217±4	226±6	198±7a	227±9c	219±6c	215±4c

a<0.05 comparado con OVX bp<0.05 comparado con SHAM cp<0.05 comparado con OVX+T4. Mientras la OVX no afectó el hueso cortical el tratamiento con T4 si lo hizo. Los tres BF en dosis equivalentes previnieron por igual la pérdida ósea y en los tres casos: 1) la HOP/C disminuyó a los niveles de las ratas SHAM, 2) la b-FAL incrementó sus niveles levemente y 3) los sectores óseos analizados alcanzaron la DMO de las ratas SHAM. Conclusión: Tanto el OLPa, APD como el ALE en dosis equivalentes previnieron la osteopenia, a nivel de hueso cortical y trabecular, inducida por OVX tanto en ratas tratadas como no tratadas con T4.

COMPORTAMIENTO DE OLPADRONATO (OLPA) EN UN MODELO MURINO DE HIPERCALCEMIA MALIGNA. M. Parma, V. Peluffo, E. Piccinni, C. García, M. Diamant, S. Klein, N. Mondelo. Departamento de Farmacología Experimental, Gador SA. Instituto de Oncología A. Roffo

Anteriormente, pudo demostrarse la prevención completa y prolongada de la hipercalcemia inducida por el retinoide Ro 13-6298 en ratas tiroparatiroidectomizadas administradas con dosis iúnicas intravenosas (0.25- 0.5 mg/kg) de OLPA. En este trabajo, se discutirá su comportamiento en la prevención de una hipercalcemia de origen maligno. Ratones BALB/c, distribuidos al azar en 7 grupos experimentales (6-8/grupo), fueron implantados subcutáneamente con fragmentos de un adenocarcinoma espontáneo de pulmón (PO7, Instituto A.Roffo). Dos de los grupos experimentales permanecieron como controles normales con (CO) o sin (CN) tratamiento con OLPA. De los animales implantados, un grupo no recibió el bisfosfonato (CT) mientras que los otros fueron administrados por vía s.c. con dosis y/o esquemas diferentes del mismo (OT) (1 y 3 mg/kg/día ó 2.8 y 8.4 mg/kg cada 3 días, a partir del día del implante). El período total del ensayo fue de 28 días. El seguimiento de la evolución del tumor incluyó: determinación de Ca iónico en los días 19, 23 y 28 del estudio, medición semanal del tamaño de la masa tumoral, recuento de leucocitos en sangre periférica en los días 19 y 28, determinación de urea y fosfatasa alcalina y recuento de las metástasis pulmonares en el día 28. Los resultados indicaron que OLPA no logró impedir la marcada leucocitosis de este tumor (> 50.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) ni afectar el tamaño/masa del mismo (1200-1500 mg) y el desarrollo de metástasis pulmonares. La función renal, en términos de urea sanguínea, no se afectó ni por el tumor ni por el tratamiento con OLPA. La disminución de la fosfatasa alcalina en ratones portadores

respecto a normales ( $211 \pm 26$  vs  $91 \pm 11$  UI/l) no pareció modificarse con el tratamiento. En cambio, los valores de Ca iónico resultaron significativamente inferiores en los animales implantados inyectados con OLPA respecto a los que no recibieron tratamiento alguno, en los 3 períodos considerados. No resultó posible, con los resultados obtenidos, verificar una relación dosis-respuesta. En etapas tempranas de evolución del tumor (día 19), los niveles sanguíneos de  $Ca^{2+}$  no difieren entre controles normales y portadores tratados. En etapas más tardías (día 23 en adelante), si bien no se mantiene la normocalcemia, puede observarse el menor incremento en los niveles sanguíneos de  $Ca^{2+}$  en los portadores tratados, sugiriendo un retraso en la manifestación de este fenómeno paraneoplásico. Nótese la no afectación de los niveles de Ca iónico en animales normales tratados con la mayor dosis de OLPA. Por tratarse de un modelo experimental no usado previamente en relación al metabolismo óseo, se plantean una serie de interrogantes acerca del rol de los factores tumorales en el desarrollo de la hipercalcemia y del efecto del bisfosfonato sobre el hueso. Otros estudios adicionales serán necesarios para resolver estas cuestiones y validar la adecuabilidad de este modelo.

1998

EFFECTOS DE BISFOSFONATOS SOBRE LA SINTESIS IN VITRO DE OSTEOCALCINA Y CAMBIOS RAPIDOS EN CALCIO CITOSOLICO EN CULTIVOS DE OSTEOBLASTOS DE RATA. G. Vazquez, R. Boland, E. Roldán, A. Pérez-Lloret. CONICET y CIBAD, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Gador S.A. Capital Federal, Argentina.

Los efectos in vivo e in vitro de bisfosfonatos (BP) sobre tejido y células óseas han sido ampliamente estudiados y caracterizados. Sin embargo, debido a la potente acción antiresortiva de estos compuestos, la mayoría de las investigaciones realizadas se han focalizado casi exclusivamente sobre este aspecto del metabolismo óseo. La información existente sobre efectos directos de BP sobre formación ósea y los mecanismos moleculares potencialmente implicados en dichas acciones es escasa. Sobre esta base en el presente trabajo se evaluaron los efectos de alendronato (AHBP), etidronato (EHDP), olpadronato (OPD), pamidronato (APD) y IG-4902 (NH2-OPD) sobre la producción de la proteína de matriz ósea osteocalcina [OC](efecto, genómico) y la capacidad de estos compuestos de inducir cambios rápidos (no genómicos) en los niveles de calcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_c$ ) en cultivos de osteoblastos de rata (ROS17/2.8), empleando como control positivo de estos parámetros el  $1\alpha,25$ dihidroxi-vitamina  $D_3$  [ $1,25(OH)_2D_3$ ]. En osteoblastos incubados durante 72 horas en presencia de  $10^{-8}$  M  $1,25(OH)_2D_3$  la liberación de OC al medio, dosada mediante radioinmunoensayo, se incrementó 100% respecto a células control. Bajo idénticas condiciones de cultivo, APD, OPD, EHDP y NH2-OPD estimularon marcadamente y en forma dosis-dependiente la síntesis de OC. A  $10^{-8}$  M, el orden de potencia relativo a  $1,25(OH)_2D_3$  fue: OPD (1,9) > APD (1,1) >  $1,25(OH)_2D_3$  (1,0) > EHDP = NH2-OPD (0,85). A las dosis ensayadas ( $10^{-7}$  -  $10^{-8}$  M) no se observaron cambios significativos con AHBP. El registro fluorimétrico de los cambios en  $[Ca^{2+}]_c$  inducidos por estos BP en osteoblastos cargados con Fura-2, reveló la existencia de una relación directa entre potencia en la inducción de OC y capacidad para generar cambios rápidos en los niveles de  $Ca^{2+}$  Citosólico. Similarmente a  $1,25(OH)_2D_3$ , OPD, APD, y EHDP produjeron un aumento rápido (30-60 seg) y sostenido (>5 min) en  $[Ca^{2+}]_c$  probablemente contribuido por liberación de  $Ca^{2+}$  endógeno e influjo del catión desde el medio extracelular, mientras que NH2-OPD indujo un aumento rápido (60 seg) pero transiente, sugiriendo movilización de  $Ca^{2+}$  de depósitos internos. No hubo cambios detectables en  $[Ca^{2+}]_i$  en respuesta a AHBP. Estos resultados sugieren que además de los ya conocidos y caracterizados efectos sobre resorción ósea, los BP ejercerían acciones directas sobre la osteogénesis y homeostasis del  $Ca^{2+}$  en osteoblastos. Siendo las concentraciones estudiadas iguales o inferiores a las antiresortivas, es posible que estos efectos tengan su expresión clínica en la reducción de fracturas con los BP.

1999

REGULACIÓN DE CALCIO CITOSOLICO EN OSTEOBLASTOS POR OLPADRONATO Y SU ANÁLOGO AMINOSUBSTITUIDO IG9402. G. Vazquez, R. Boland, E. Roldán, A. Pérez-Lloret. CONICET y CIBAD, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Gador S.A. Capital Federal, Argentina.

Los bisfosfonatos (BPs) son compuestos derivados del metileno-BP, con los dos hidrógenos en el carbono de la molécula geminal sustituidas por grupos, R1 y R2, de composición variable. Si bien los efectos de BPs sobre células óseas, particularmente los referentes a su potencia antiresortiva, han sido ampliamente estudiados, los mecanismos moleculares y la relación estructura/actividad involucrados en dichos efectos están poco claros. La potencia antiresortiva está determinada por la naturaleza del grupo R2, mientras que la sustitución del oxhidrilo en R1 por un grupo NH2 en olpadronato (OPD) reduce significativamente su actividad antiresortiva. Recientemente observamos que en osteoblastos OPD y NH2-OPD (IG9402), similarmente a calcitriol, estimulan la síntesis de osteocalcina, estando este efecto directamente correlacionado con su capacidad de modular los niveles de calcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_i$ ). En este trabajo hemos tratado de caracterizar, bajo distintas condiciones de ensayo, la acción de estos BPs sobre la homeostasis del  $Ca^{2+}$  en osteoblastos y obtener información respecto al mecanismo molecular que media dicho efecto. La acción estimuladora de OPD sobre  $Ca^{2+}$ , fue rápida (30-60 s) y sostenida (>5 min) con un perfil bifásico, mientras que NH2-OPD indujo un incremento rápido (60 s) pero transitorio. El efecto de estos BPs sobre  $[Ca^{2+}]_i$  fue dependiente de la dosis ( $10^{-10}$ - $10^{-6}$  M) siendo máximo a  $10^{-6}$  M. El pretratamiento de las células con los bloqueadores de canales de  $Ca^{2+}$  nifedipina y verapamil, redujo en un 70% la respuesta a OPD y suprimió por completo el efecto de NH2-OPD. Tanto los inhibidores de PLC, neomicina y U73122, como el inhibidor específico de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa de retículo endoplásmico tapsigargina, bloquearon totalmente la respuesta a ambos BPs. Estos resultados apoyan el concepto de que la sustitución del oxhidrilo R1 de OPD por NH2 (IG9402) modifica sustancialmente sus efectos anabólicos y respuestas celulares a corto plazo. Particularmente, las diferencias observadas para estos BPs en la regulación del  $Ca^{2+}$  podrían atribuirse a acciones selectivas sobre vías de señalización distintas. A las dosis empleadas en los presentes estudios NH2-OPD ha demostrado actuar

como un modulador selectivo del osteoblasto. Así, las diferencias observadas para OPD y NH<sub>2</sub>OPD sobre la homeostasis del Ca<sup>2+</sup> en estas células podrían explicar, su diferente poder antiresortivo, haciendo de NH<sub>2</sub>-OPD un candidato promisorio para la modulación selectiva del osteoblasto, particularmente en la prevención y terapéutica de osteopatías fragilizantes.

2000

INTERACCIÓN DE OLPADRONATO Y SU AMINO-DERIVADO IG9402 CON RECEPTORES PURINÉRGICOS EN OSTEÓBLASTOS: EFECTOS SOBRE LA REGULACION DE Ca<sup>2+</sup> CITOSÓLICO E. Roldán, G. Vázquez, R. Boland, A. Pérez-Lloret. CONICET, CIBAD, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. Gador SA., Argentina.

La sustitución del oxhidrilo R1 por un grupo -NH<sub>2</sub> en el bisfosfonato (BP) olpadronato (OPD) reduce drásticamente su actividad antiresortiva, conservándose ciertos efectos sobre el metabolismo y función del osteoblasto. Los mecanismos moleculares y la relación estructura/actividad involucrados en dichos efectos son aún pocos claros. En estudios recientes observamos que en osteoblastos de rata OPD e IG9402 (NH<sub>2</sub>-OPD) inducen la síntesis de osteocalcina por un mecanismo vinculado a la capacidad de éstos BPs de modular el nivel de Ca<sup>2+</sup> citosólico ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>). La acción de OPD e IG9402 sobre [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> en estas células se traduce en un aumento rápido y bifásico de Ca<sup>2+</sup> que implica activación de la vía fosfolipasa C/inositol 1,4,5-trisfosfato con movilización de Ca<sup>2+</sup> de depósitos internos e influjo del catión a través de canales voltaje-dependientes. El epicentro (¿receptor?) molecular desde el cual estos BPs activan vías clásicas de señalización no se conocen. A fin de obtener información sobre este aspecto en el presente trabajo se investigó si OPD e IG9402, dada su analogía estructural con derivados bisfosfónicos del ATP modularían la señalización vía receptores purinérgicos en osteoblastos. Empleando células osteoblásticas de rata (ROS17/2.8) cargadas con el indicador fluorescente de Ca<sup>2+</sup> fura-2 se registraron los cambios en [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> mediante fluorimetría. El tratamiento de las células con 10<sup>-5</sup>-10<sup>-4</sup> M ATP en ausencia de Ca<sup>2+</sup> externo indujo un incremento rápido y transiente en [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, mientras que ADP no produjo cambios detectables indicando la expresión de una sola clase de receptor purinérgico tipo P2Y. La pre-estimulación de las células 10<sup>-8</sup> M OPD o IG9402 redujo significativamente la movilización de Ca<sup>2+</sup> dependiente de ATP, mientras que en orden reverso no se afectaron los efectos individuales, indicando que la activación de la vía de transducción asociada a BPs conduce a desensibilización eteróloga de receptores P2Y, sin descartarse interacción cruzada de estos receptores con OPD e IG9402 que interfiera competitivamente en el ligado de ATP. Esto contribuye a delucidar el mecanismo de acción de BPs en osteoblastos y amplía el potencial farmacológico de éstos compuestos.

2001

SELECTIVIDAD CELULAR DE LA ACCIÓN DEL OLPADRONATO Y SU AMINO-DERIVADO IG-9402 SOBRE LA REGULACIÓN DEL CA<sup>2+</sup> CITOSÓLICO: EVIDENCIAS DE UN RECEPTOR DE BISFOSFONATOS EN OSTEÓBLASTOS G. Vazquez, G. Santillán, R. Boland, E. Roldán, A. Pérez-Lloret. CONICET; CIBAD, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. Gador SA., Buenos Aires. Argentina.

La actividad antiresortiva del Bisfosfonato (BP) olpadronato (OPD) es ampliamente superior a la de su amino derivado IG9402, el cual contiene un grupo -NH<sub>2</sub> en lugar de OH en la posición R 1. Aun no se han dilucidado los mecanismos moleculares y la relación estructura / actividad involucrados en esta acción de los BPs sobre el hueso. Estudios previos en osteoblastos de rata (células ROS 17/2.8) muestran que ambos BPs producen un rápido aumento de Ca<sup>2+</sup> citosólico a través de un mecanismo que implica estimulación de la vía PLC/IP<sub>3</sub>, movilización de calcio de depósitos internos e influjo del catión desde el espacio extracelular. Aunque este mecanismo se asemeja al de agonistas de receptores acoplados a proteínas G, aun no se ha identificado una entidad molecular o receptor a través del cual los BPs desencadenan la activación de estas vías clásicas de transducción de señales. Anteriormente demostramos que OPD e IG9402 modulan negativamente la señalización a través de receptores purinérgicos del tipo P2Y<sub>2</sub> en osteoblastos. En este trabajo se investiga la presencia de un receptor para BPs en células Ros 17/2.8. Además se estudia si los efectos de OPD e IG9402 sobre la regulación del Ca<sup>2+</sup> citosólico en osteoblastos son observados en otros tipos celulares. Ensayos de ligado por competición en osteoblastos empleando [<sup>3</sup>H]OPD sugieren la presencia de un sitio de ligado específico y saturable de alta afinidad para OPD (K<sub>d</sub>=1 nM); IG9402 desplaza parcialmente la unión de OPD mientras que ATP lo hace en menor proporción. Cambios en la concentración de Ca<sup>2+</sup> citosólico se monitorearon por espectrofluorimetría en células ROS 17/2.8, MCF-7 (línea tumoral de células mamarias) o en cultivos primarios de células musculares cargadas con Fura-2. El aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular producido por OPD e IG-9402 en osteoblastos no se observó en las otras células empleadas las cuales respondieron a taspigargina. Las células MCF-7 respondieron también al ATP (10 µM) y esta respuesta no fue afectada por ninguno de los dos BPs estudiados. Estos resultados indican una acción específica de OPD - e IG9402 sobre la modulación del Ca<sup>2+</sup> citosólico en osteoblastos y aportan las primeras evidencias sobre la existencia de un receptor de membrana para BPs desde el cual se iniciarían los distintos eventos involucrados en la acción de estos compuestos en células óseas.

2002

OLPADRONATO MODULA LA ENTRADA CAPACITATIVA DE CALCIO DEPENDIENTE DE ATP EN CÉLULAS OSTEÓBLÁSTICAS ROS 17/2.8. EVIDENCIAS SOBRE LA EXISTENCIA DE UN RECEPTOR PARA BISFOSFONATOS G. Santillán, G. Stockman, S. Katz, R.L. Boland, E. Roldán. Departamento de biología, bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. Gador S.A. Buenos Aires, Argentina.

Estudios previos en osteoblastos de osteosarcoma de rata (células ROS 17/2.8) mostraron que los bisfosfonatos (BPs) Olpadronato (OPD) y su amino derivado IG-9402 producen un rápido aumento del Ca<sup>2+</sup>



citósico ( $[Ca^{2+}]_i$ ) a través de un mecanismo que implica estimulación de la vía PLC/IP<sub>3</sub> y movilización de calcio de depósitos internos. Esta respuesta se observa luego de la preestimulación de las células con ATP (5-10  $\mu$ M). En este trabajo se investigan los efectos de OPD e IG-9402 en la respuesta de calcio dependiente de ATP y posibles interacciones de BPs con receptores purinérgicos en células ROS 17/2.8. Los cambios en la concentración de  $[Ca^{2+}]_i$  se monitorearon por espectrofluorimetría en células cargadas con el indicador de calcio fluorescente Fura-2/AM. La estimulación de las células con ATP (5-100  $\mu$ M) induce un incremento de  $[Ca^{2+}]_i$  rápido y transiente, producto de la liberación del catión de depósitos internos, seguido de una fase más lenta y sostenida de flujo de calcio desde el espacio extracelular a través de canales dependientes de voltaje (VDCC) y operados por depleción de depósitos (SOC). El tratamiento de las células con OPD (0.01- 1  $\mu$ M), luego de la preestimulación con ATP inhibe el flujo de calcio en presencia de 5  $\mu$ M nifedipina y 5  $\mu$ M verapamil pero no en ausencia de inhibidores de VDCC. Ensayos de ligado por competición en célula entera empleando  $[H^3]$ OPD sugieren la presencia de un sitio de ligado específico y saturable de alta afinidad para OPD ( $K_d=1 \mu M \pm 0.13 \mu M$ ). IG-9402, alendronato y etidronato compiten similarmente con este sitio ( $K_d= 1.42 \pm 0.15 \mu M$ ,  $K_d= 2 \pm 0.2$  y  $K_d= 2.4 \pm 0.4$  respectivamente), en cambio ATP, ADP, AMP o UTP no desplazan el ligado de  $[H^3]$ OPD. Estudios iniciales en membrana plasmática purificada sugieren la localización de dicho receptor en membrana plasmática. En conclusión, estos resultados indican que los bisfosfonatos modulan la señalización purinérgica del calcio en osteoblastos inhibiendo la entrada capacitativa del catión. Las evidencias de un receptor de membrana para BPs plantean interrogantes sobre su participación en la acción de estos compuestos en la vía de señalización del agente osteotrópico ATP.

MODELO EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y EL POSIBLE EFECTO BENEFICIOSO DE LOS BISFOSFONATOS. S. Zeni, A. Tomat, A. Gamba, P. Mandalunis, M.C. De Grandi, J. Somoza, S. Friedman). Sección Osteopatías Médicas; Hosp. de Clínicas Fac. de Medicina y Cátedras de Bioquímica General y Bucal e Histología. Fac. de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Las alteraciones en el metabolismo óseo y mineral varían extensamente con la severidad de la insuficiencia renal (IR) siendo aquellas de alto remodelamiento las que producen mayor afectación del hueso. La IR experimental se puede realizar en ratas por nefrectomía subtotal con lo cual se induce una disminución en 1/3 del clearance de creatinina inicial. Los bisfosfonatos son potentes agentes antiresortivos usados en varias patologías óseas asociadas con alta resorción ósea. El presente estudio experimental fue realizado con el objeto de determinar las alteraciones bioquímicas densitométricas e histomorfométricas del metabolismo óseo y mineral en la IR así como el efecto de tratamiento con olpadronato (OPD) sobre dichos parámetros. Dieciséis ratas macho Wistar (100 días de edad aproximadamente) fueron bilateralmente nefrectomizadas (Nfx) mientras que ocho ratas se sometieron a una operación SHAM (C). Luego de una semana (To) las ratas Nfx se aparearon por clearance de creatinina, un grupo de ocho ratas Nfx y el grupo SHAM (C) recibieron placebo y el otro grupo Nfx recibió 16  $\mu$ g OPD/100g de rata (Nfx+OPD) ambos intraperitonealmente una vez por semana durante 45 días (Tf). Al inicio de la experiencia (To) y a la finalización de la misma (Tf) se realizó una densitometría ósea "in vivo" por DXA bajo anestesia y se extrajo sangre y orina de 24 hs. Al final de la experiencia y luego de la doble marcación con tetraciclina se realizó histomorfometría de la tibia. Resultados: A To: no existieron diferencias en los análisis bioquímicos (promedios  $\pm$  desvío estándar) o densitométricos. Sin embargo a Tf: los niveles de calcemia y fosfatemia fueron significativamente mayores ( $p<0.05$ ) en el grupo Nx ( $11.2 \pm 0.4$  y  $8.0 \pm 1.0$  mg/dl, respectivamente) respecto de Nx+OPD ( $10.8 \pm 0.4$  y  $5.2 \pm 1.1$  mg/dl) y C ( $10.5 \pm 0.3$  y  $5.9 \pm 0.5$  mg/dl). Los niveles de FAO no presentaron diferencias significativas entre los grupos. La deoxipiridinolina/creatinina urinaria fue similar en Nx y C ( $1693 \pm 141$  vs.  $1661 \pm 318$  nM/mM) siendo ambos, significativa mayores que en el grupo Nx+OPD ( $542 \pm 99$  nM/mM,  $p<0.0005$ ). Sin embargo la deoxipiridinolina expresada en nM/24hs del grupo Nx ( $174 \pm 51$ ) presentó un nivel significativamente mayor que el grupo C ( $111 \pm 47$ ,  $p<0.05$ ) y el Nx+OPD ( $66 \pm 33$ ,  $p<0.001$ ). Durante el estudio la DMO de la tibia se incrementó un 8% en C comparado con el 6% observado en Nx+OPD (pns) (CV=4%). El tratamiento con OPD previno el 21% de disminución observado en la DMO de la tibia de las ratas Nx ( $p<0.05$ ). Los datos histomorfométricos mostraron un mayor volumen trabecular óseo en el grupo Nx+OPD. El número de células TRAP positivas fue significativamente en Nx comparado con Nx+OPD ( $p<0.05$ ). Conclusiones: si bien deben ampliarse los estudios, los bisfosfonatos como el OPD podrían proveer una herramienta útil para el control del aumento en el remodelamiento óseo asociado a enfermedades renales.

2003

MODULACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR EN CÉLULAS OSTEOLÁSTICAS POR OLPADRONATO Y AMINO-OLPADRONATO. FOSFATASAS COMO POSIBLES TARGET DE BISFOSFONATOS. G. Santillán, S. Katz, S. Morelli, G. Stockman, R. Boland, E. Roldán. Dto de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Gador S.A., Buenos Aires, Argentina.

En células osteoblásticas de rata (ROS 17/2.8) los bisfosfonatos (BPs) olpadronato (OPD) y NH<sub>2</sub>-OPD (lidandronato; LID) inducen un aumento en la concentración de calcio intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) luego de la preestimulación de las células con ATP (5-10  $\mu$ M). Esta respuesta de calcio a BPs dependiente de ATP es suprimida por inhibidores de PLC, antagonistas purinérgicos y bloqueadores de canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC), sugiriendo el requerimiento de la activación purinérgica de PLC y el flujo de calcio a través de VDCC. En este trabajo se investiga el mecanismo por el cual OPD y LID afectan la respuesta de calcio dependiente de ATP en células ROS 17/2.8. Mediciones espectrofluorimétricas en osteoblastos cargados con fura-2 muestran que la estimulación con ATP (5 - 50  $\mu$ M) induce un aumento rápido y transiente de  $[Ca^{2+}]_i$  asociado a depleción de depósitos internos y un incremento más lento y sostenido de flujo del catión desde el espacio extracelular a través de VDCC. El tratamiento de las células con OPD o LID (0.01 - 1  $\mu$ M) luego de la preestimulación con ATP induce un aumento adicional de  $[Ca^{2+}]_i$  debido a flujo del catión a través de VDCC. Inhibidores de fosfatasa (ortovanadato y FNa) a baja concentración (1-200  $\mu$ M) simulan el efecto de OPD sobre el flujo de calcio; en cambio en el orden milimolar producen una entrada del catión más sostenida y bloquean la

acción de OPD. El p-nitrofenilfosfato (PNFF), un sustrato de fosfatasas, no afecta  $[Ca^{2+}]_i$  pero bloquea el flujo de  $Ca^{2+}$  inducido por OPD. Ensayos de ligado con  $[H^3]OPD$  en célula entera, sugieren la presencia de un sitio de ligado saturable y de alta afinidad para OPD ( $K_d = 1 \mu M$ ) por el cual compiten LID, alendronato, etidronato y sustratos de protein fosfatasas (PNFF y  $\alpha$ -naftilfosfato), pero no los agonistas purinérgicos (ATP, ADP, AMP o UTP) o los inhibidores de fosfatasas. Estudios con membrana plasmática sugieren la localización en la superficie celular de los sitios de ligado para BPs. Estos 2 resultados aportan evidencias de que los BPs modulan la señalización purinérgica de  $Ca^{2+}$  en osteoblastos estimulando el flujo de calcio a través de VDCCs involucrando la inhibición de fosfatasas.

2005

EFFECTO DEL OLPADRONATO EN LA REPARACIÓN ÓSEA PERI-IMPLANTE. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS. M. Sivak, S.J. Renou, P.M. Mandalunis, M.B. Guglielmotti. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea mediada por osteoclastos y son ampliamente utilizados para el tratamiento de pacientes con patologías óseas tales como la enfermedad de Paget, osteoporosis postmenopausia, pérdidas óseas relacionadas a inflamación (artritis reumatoidea), entre otros. El objetivo del presente trabajo fue evaluar histológica e histomorfométricamente el efecto del olpadronato en la reparación ósea periimplante en tibia de rata. Se utilizaron 20 ratas Wistar macho de  $60 \pm 10$  g de peso corporal, a las que bajo anestesia general se les colocó en tibia implantes intramedulares de Ti (Cabrini et al. *Implant Dent* 1993; 2: 264-267). Los animales fueron asignados a dos grupos. El grupo experimental (GE) ( $n=10$ ) recibió una dosis de Olpadronato (OPD) (Gador S.A. Argentina) de 0,3 mg por Kg de peso corporal luego de la implantación ( $t_0$ ) y a los siete días ( $t_7$ ). La administración se hizo en forma intra-peritoneal utilizando como vehículo solución fisiológica inyectable. El grupo control (GC) ( $n=10$ ) recibió un volumen equivalente del vehículo a  $t_0$  y  $t_7$ . Los animales fueron sacrificados a los 14 días post-implantación. Se siguieron las directivas del National Institutes of Health (NIH) para el uso y cuidado de animales de laboratorio (NIH Publication No 85-23, Rev. 1985), y de la Comisión de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires. Las tibias fueron resacadas, fijadas en formol, radiografiadas, y procesadas para su inclusión en metacrilato de metilo. Se realizaron cortes por desgaste ( $50 \mu m$ ) y se colorearon con azul de toluidina al 1%, para su posterior evaluación histológica e histomorfométrica del entorno peri-implante. Los datos fueron analizados con el test t de Student. Radiográficamente se observó, en el GE, un aumento evidente de la extensión en longitud del área ocupada por el tejido óseo metafisario. El estudio histológico reveló la presencia de tejido óseo laminar en relación a la superficie metálica del implante en ambos grupos. En el GE además se evidenció la presencia de tejido óseo ocupando zonas alejadas al implante, que corresponden a trabéculas de hueso metafisario. Histomorfométricamente se observó en el GE un aumento estadísticamente significativo del volumen óseo peri-implante ( $12.9 \pm 6.5$  mm<sup>3</sup> vs.  $7.5 \pm 1.9$  mm<sup>3</sup>)  $p(0,05)$  En el modelo experimental utilizado, la administración de OPD durante el proceso reparativo peri-implante resultó en un aumento del volumen óseo peri-implante. Subsidios: UBA O 020, CONICET PIP 6042. El olpadronato fue gentilmente cedido por la firma Gador S.A. (Buenos Aires, Argentina)

EFFECTO DEL OLPADRONATO SOBRE EL OSTEOCLASTO: ESTUDIO HISTOQUIMICO. N.D. Escudero, C.B. Bozal, V.H. Tomasi, M. Mariela, A.M. Ubios, P.M. Mandalunis. Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires

Los bifosfonatos (BPs) son un grupo de drogas ampliamente utilizado para el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento en la reabsorción ósea. Es sabido que la célula blanco por excelencia de estas drogas es el osteoclasto (OCL). Dependiendo del tipo de BP, los efectos sobre esta célula son variables. Los datos bibliográficos muestran que los efectos van desde la toxicidad celular, disminución en el reclutamiento, adhesión y actividad e incluso aumento de la apoptosis. El olpadronato monosódico (OPD) (Gador SA) pertenece al grupo de los aminobifosfonatos, los cuales se caracterizan por ejercer su efecto a través de la inhibición de la vía enzimática del mevalonato que lleva a la síntesis de la farnesil pirofosfato sintetasa y consiguiente apoptosis. En trabajos previos hemos observado que si bien el volumen óseo aumentaba con OPD, el número de OCLs no era significativamente menor. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y la apoptosis en osteoclastos expuestos a OPD. Para tal fin se utilizaron 26 ratas Wistar hembra de 170 gr divididas en dos grupos (GI y GII). Al GI se le administró durante 5 semanas 0.3 mg/kg/sem de OPD por vía intraperitoneal. El GII se utilizó como Sham y recibió vehículo. A las 6 semanas de comenzado el experimento los animales de ambos grupos fueron sacrificados y se extrajeron las tibias, las cuales se fijaron en formol buffer. En las tibias izquierdas se practicó un corte transversal a la altura del hueso metafisario y se realizaron improntas sobre portaobjetos de la zona del corte; sobre ellos se realizó la técnica para detección de apoptosis mediante TUNEL (TdT-mediated dUTP Nick End Labeling). Las tibias derechas se descalcificaron y fueron procesadas para su inclusión en parafina, se realizaron cortes longitudinales que se colorearon con H&E y determinación histoquímica de TRAP, marcador fenotípico de preosteoclastos y osteoclastos. En las tibias, en la zona de trabéculas subcondrales, se evaluó mediante TRAP: cantidad total de OCLs, número de OCLs positivos, levemente positivos y negativos para la reacción. En los cortes coloreados con H&E se evaluó la densidad de osteocitos en la cortical diafisaria. Los resultados de este estudio no mostraron cambios en la densidad osteocitaria entre el grupo sham vs grupo experimental (GI:  $15.7 \pm 2.3$  GII:  $16.4 \pm 3.7$   $p=0.75$ ). El número total de osteoclastos fue significativamente mayor en el grupo experimental (GI:  $98 \pm 24$ , GII:  $148 \pm 4.7$   $p=0.024$ ) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje (%) de células TRAP+ (GI:  $84.6 \pm 6.2$ , GII:  $87.5 \pm 0.5$   $p= 0.465$ ). No se observaron células apoptóticas en las improntas de esponjosa primaria en ninguno de los grupos estudiados.

Estos resultados sugieren que la inhibición de la reabsorción producida por el OPD no estaría relacionada con una inhibición en el reclutamiento osteoclástico, así como tampoco en la actividad de la TRAP, ni en la muerte celular por apoptosis en los osteoclastos de la esponjosa primaria. UBACyT O 013 – Gador SA

**EFFECTO ANTI-RESORTIVO DEL OLPADRONATO Y ALENDRONATO EN UN MODELO DE PERIODONTITIS EXPERIMENTAL: ESTUDIO COMPARATIVO.** J. Goya, P.M. Mandalunis. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, UBA.

La periodontitis se caracteriza por inflamación gingival con presencia de bolsas periodontales y formación de placa bacteriana que llevan a la destrucción del hueso alveolar. Es el resultado de un proceso inflamatorio que comienza en los tejidos gingivales y se extiende al periodonto de inserción. Los bisfosfonatos (BPs) son los agentes anti-resortivos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Los BPs actúan sobre el tejido óseo inhibiendo la reabsorción ósea por diversos mecanismos. Dada las propiedades de estas drogas, en los últimos años se está evaluando experimentalmente su utilización en diferentes disciplinas odontológicas tales como implantología, ortodoncia, periodoncia y cirugía. En un estudio previo hemos comprobado que el olpadronato (OPD) (Gador SA) es una droga efectiva en la prevención de la pérdida ósea en la periodontitis experimental. El objetivo del presente estudio fue comparar histomorfométricamente el efecto preventivo de la aplicación tópica de dosis equivalentes de alendronato (ALE) (Gador SA) y olpadronato (OPD) (Gador SA) en nuestro modelo de periodontitis experimental (PE). Para este estudio se utilizaron 30 ratas Wistar de 250 gr las cuales se dividieron en 3 grupos: Grupo I: PE, Grupo II: PE+ALE, Grupo III: PE+OPD. A los animales de todos los grupos se indujo periodontitis experimental (PE) mediante una ligadura de hilo de algodón a nivel cervical en el 1er molar inferior izquierdo durante 4 días. Los animales de los grupos II y III fueron topicados diariamente en el molar tratado con 100µl de solución de alendronato (Group II)/olpadronato (Group III) 150 mM, durante los 4 días de experiencia. Los animales del Grupo I: PE fueron topicados con equivalente volumen de vehículo. La topicación se aplicó en el fondo del surco gingival. Los molares contralaterales de todos los grupos fueron utilizados como controles absolutos. El día 5 del experimento los animales fueron sacrificados y se extrajeron los maxilares inferiores los cuales se fijaron en formol buffer y se descalcificaron en EDTA. El sector conteniendo los 3 molares inferiores de cada hemimaxilar descalcificado fue incluido en parafina y bajo lupa estereoscópica se obtuvieron cortes orientados en sentido mesio distal del 1er molar inferior. Los cortes fueron coloreados con hematoxilina y eosina y sólo aquellos que estaban orientados correctamente fueron utilizados para el estudio histológico e histomorfométrico. La evaluación histomorfométrica de los cortes fue realizada sobre microfotografías digitalizadas y empleando el software Image Tool (UTHSCA). Los siguientes parámetros histomorfométricos fueron evaluados en la mitad superior del hueso interradicular del 1er molar inferior. Altura del ligamento periodontal (µm): Para medir la altura del ligamento periodontal se marcaron 4 puntos equidistantes en la cresta alveolar y se trazaron 4 líneas desde el hueso hasta la pieza dentaria, se midió la longitud de las líneas y se calculó la media para obtener el alto del ligamento periodontal en cada corte evaluado. BV/TV (%): Volumen óseo: Fracción del volumen total correspondiente a tejido óseo. Volumen total: Tejido óseo + medula ósea + ligamento periodontal. Los resultados obtenidos en este estudio se muestran en la siguiente tabla:

	(1) Grupo I (PE)	(2) Grupo II (PE+ALE)	(3) Grupo III (PE+OPD)	(4)Controles Absolutos	p
Altura del lig. periodontal (µm)	482.5 ± 132.3	379.3 ± 128.0	288.8 ± 54.2	179.2 ± 42.8	4 vs 1,2,3 p< 0.05 3 vs 1 p< 0.05 3 vs 2 NS 2 vs 1 NS
Volumen óseo (%)	19.5 ± 8.5	24.6 ± 9.9	40.0 ± 6.9	44.5 ± 8.5	4 vs 1,2 p< 0.05 4 vs 3 NS 3 vs 1 p< 0.05 3 vs 2 NS 2 vs 1 NS

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante Kruskal-Wallis y Dunn test post-hoc. Los resultados de este estudio muestran que en dosis equivalentes, el olpadronato (OPD) es más efectivo que el alendronato (ALE) en la prevención de la pérdida ósea de origen inflamatorio producida en este modelo de periodontitis experimental. UBACyT O013

## DETERMINACIONES DE LABORATORIO

[Volver a índice](#)

1985

**MICROTÉCNICA PARA LA TITULACIÓN DIRECTA DE CALCIO CON EDTA EN MUESTRAS BIOLÓGICAS.** D. C. Gazzola, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas Universidad Nacional de Rosario

Se describe una metodología sencilla y económica para la determinación del calcio en muestras biológicas pequeñas, precisas y aplicables al laboratorio clínico o de biología experimental. Se requiere

una microburate a pistón, capaz de dispensar un microlitro y un fotocolorímetro apto para leer a 480 nm. Se pueden utilizar muestras de suero o plasma (100 microlitros), orina acidificada (100 microlitros) o soluciones ácidas de ceniza de dieta, hueso o heces, de concentración próxima a 10 mg Ca / dl, trabajando con reactivos en baño de hielo. El instrumento se lleva a 100 % de transmitancia (T) con blanco de agua fría. El medio de reacción se prepara directamente en el tubo de lectura, con 5 ml de agua, cuatro gotas de NaHO 8 N, y una gota de cianuro de potasio al 1% y 3 gotas de citrato de sodio si se trata de muestras de orina, heces o dieta. Por último una gota de solución madre de 10mg/ml en etanol mantenida en heladera. Se utiliza como titulante EDTA 0.01 M agregado en fracciones de 10 microlitros. El proceso se interrumpe cuando se obtienen 3 lecturas constantes de T, lo que generalmente se consigue en 2 minutos. Graficando las lecturas contra los microlitros de EDTA acumulados se toma como punto final a la abscisa de la intersección de las rectas componentes de cada curva de titulación. Los valores finales se obtienen relacionando estos resultados con el obtenido de igual manera con una solución testigo de 10 mg. de calcio %. Si se trabaja dentro de los 15 minutos de preparadas las soluciones y se mantiene la temperatura en 4° C es posible obtener, en determinaciones por triplicado, desviaciones standard del orden del 1% de a media.

1987

DETERMINACIÓN DE LA ISOENZIMA ÓSEA DE FOSFATASA ALCALINA SÉRICA PREVIO AISLAMIENTO CON FITOAGLUTININA DE GERME DE TRIGO. D.A. Caferra, I. Rosillo, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario

El costo de la medición de la proteína sérica rica en gama-carboxilglutámico (GLA-protein), marcador específico de la matriz ósea, promovió la búsqueda de otras alternativas. En este trabajo se comunican los primeros resultados obtenidos en la determinación de la isoenzima ósea de fosfatasa alcalina sérica aislada mediante la reacción con lectina de germen de trigo (reactiva a N-acetil-neuramínico y N-acetilglucosamina) (Rosalki y Foo; Clin. Chem. 30:1182, 1984). Para cada paciente o grupos de pacientes se informan sucesivamente: actividad total y de la isoenzima ósea en Unidades King-Armstrong/100 ml y el porcentaje de esta última respecto de la actividad total. Una serie de 15 sueros de adultos normales dió los valores 15.7±1.4; 6.7±0.6 y 44.1±2.7 %. En otra de 10 niños los valores fueron 21.8±2.4, 8.8±0.9 y 43.7±2.7%. Tres pagéticos con buen control médico: 10.4±0.5, 7.6±0.9 y 74±10 % y otros tantos sin tratamiento 50.2±2.0, 40.6±3.2 y 81.2±2.6. Un joven con síndrome de mala absorción: 13.6, 10.9 y 80 %. Los valores de pacientes de hepatitis (n=10): 24.6±1.8, 14.8±0.7 y 60±1.8 % han refutado la hipótesis de que la fosfatasa alcalina del suero es toda de origen óseo y se transforma en "hepática" por pasaje a través de este órgano. Los valores del suero de un niño con hepatitis: 19.2, 13.7 y 71% refuerzan esta interpretación. El porcentaje del total de actividad que corresponde a la isoenzima precipitable con lectina de germen de trigo permite una neta definición del compromiso óseo.

1992

EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN LA RATA POR ABSORCIÓN DE RAYOS X DE DOBLE ENERGÍA (DEXA). ESTUDIOS EN DIFERENTES CONDICIONES METABÓLICAS. M. Ladizesky, A. Ganopol, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, hospital de Clínicas, UBA, y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

El desarrollo de técnicas rápidas y sensibles para evaluar la masa ósea en animales de experimentación resulta de gran utilidad para reemplazar y/o complementar métodos más complejos con la histomorfometría y la cuantificación de cenizas del hueso. En este estudio hemos utilizado un densitómetro HOLOGIC ODR-1000 con un programa de alta resolución para cuantificar el área, el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) en la rata, analizando la sensibilidad del método y su capacidad para detectar diferencias en distintas situaciones metabólicas. Se trabajó con grupos de ratas de 6 meses de edad (6-8 animales por grupo) A: hembras normales, B: machos normales, C: hembras 3 meses post ovariectomía (Ovx). Luego del sacrificio se disecaron ambos fémures y tibias y se determinó el Área (cm<sup>2</sup>), CMO (gr) y DMO (gr/cm<sup>2</sup>) en los sectores proximal (L1), diafisario (L2 y L3) y distal (L4). Se evaluó también el contenido en cenizas en fémur. El coeficiente de variación en la DMO en fémur, después de 10 mediciones sin reposición y de 7 con reposición fue de 0.4% y 3.3% respectivamente. Para cada parámetro y cada región no se encontraron diferencias significativas entre huesos contralaterales. En fémur, la DMO correlacionó con el contenido en cenizas (r=0.9834, p<0.001). Tanto el Área como el CMO fueron significativamente menores en tibia respecto al fémur (x ± ES); Área: 1.1831 ± 0.0019 vs. 1.5046±0.0218 cm<sup>2</sup>, p<0.001, CMO: 0.2937 ± 0.0100 vs. 0.4021±0.0126 gr, p<0.001, pero la DMO no mostró diferencias significativas. En ratas Ovx la DMO en fémur disminuyó comparada con el grupo control, en los sectores L2 (0.2019±0.0051 vs. 0.2694±0.0157 gr/cm<sup>2</sup> p<0.005) y L4 (0.2171±0.0048 vs. 0.2779± 0.0131 gr/cm<sup>2</sup> p<0.005). Asimismo la DMO fue menor en hembras que en machos: en fémur para L4 (0.2628±0.0212 vs. 0.3146±0.0092 gr/cm<sup>2</sup> p<0.05) y en tibia para L1 (0.2595±0.0160 vs. 0.3154±0.0131 gr/cm<sup>2</sup> p<0.02). Conclusiones: 1) La técnica desarrollada presenta alta reproducibilidad y sensibilidad permitiendo establecer diferencias estadísticas en variaciones pequeñas del Área, CMO y DMO. 2) Evidencia un alto grado de correlación con otras metodologías que cuantifican DMO. 3) En diferentes situaciones metabólicas permite localizar diferencias en distintos sectores del hueso. La DEXA resulta entonces de gran utilidad para efectuar estudios metabólicos y/o farmacológicos que involucren la masa ósea en ratas.

1996

DETERMINACIÓN DE FLUORURO IÓNICO EN PLASMA. COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE TAVES, FRY Y FUCHS. A. Rigalli, R. Alloati, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

La administración de MFP determina la aparición en plasma de dos fracciones de flúor: flúor iónico y flúor ligado a proteínas. Para la medición de flúor ligado a proteínas la única técnica disponible es la de Taves

(destilación isotérmica, DI), mientras que para el flúor iónico se han publicado varias técnicas. El objetivo de este trabajo fue comparar la exactitud y precisión de tres técnicas para medir flúor iónico (Fry, Fuchs y Taves) (DI previa ultrafiltración del plasma a través de membrana AMICON 50). La exactitud de las tres técnicas se analizó por el valor de la pendiente de la regresión entre el flúor agregado a plasmas humanos (0, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 30 mM) y su medición analítica. Las pendientes de dichas correlaciones fueron: DI:  $b=0.95\pm 4.46$   $r=0.4$ ,  $n=26$   $p<0.05$ , Fuchs:  $b=4.00\pm 2.81$ ,  $r=0.3$ ,  $n=23$  n.s. y Fry  $b=-1.25\pm 7.7$ ,  $r=0.03$ ,  $n=32$ , n.s. La precisión de las técnicas se valoró mediante replicados par a una concentración de fluoruro 6,4 mM. Intraensayo. DI CV%=32%,  $n=4$ ; Fry: CV%=83%,  $n=4$ ; Fuchs: CV%=91%,  $n=4$ . Interensayo. DI CV%=77%,  $n=4$ ; Fry: CV%=50%,  $n=4$ ; Fuchs: CV%=305%,  $n=4$ . Para concentraciones de fluoruro entre 1 y 10 mM, el suero completo altera la capacidad de detección del electrodo. El ajuste de la fuerza iónica no alcanza a igualar la lectura entre agua y solución fisiológica. El suero dializado exhaustivamente contra solución fisiológica no diferencia de esta última. Conclusiones: 1) Electrolito/s desconocido/s, de bajo peso molecular, presente/s en el suero hacen impracticable la medición directa del fluoruro en las concentraciones de interés clínico (1-10 mM). 2) La mayor precisión y exactitud de la técnica DI se debe a que provee una matriz analítica muy simple y constante.

## METABOLISMO MINERAL

[Volver a índice](#)

1984

METABOLISMO MINERAL EN LA RATA DIABÉTICA POR ALOXANO. M.E. Locatto, M.C. Fernández, D. Caferra, M.C. Giménez, R.C. Puche. Cátedra de Química Biológica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Se han observado repetidamente alteraciones en el metabolismo mineral y óseo tanto en pacientes diabéticos como en animales con el síndrome de déficit de insulina. En el presente trabajo, se investigó el metabolismo fosfocálcico en ratas con diabetes inducida por aloxano. Se utilizaron solamente aquellos animales que a partir de una única inyección intraperitoneal de aloxano (20mg/100g de peso) presentaron valores de glicemia superiores a 2g %. Los estudios cinéticos con  $^{45}\text{Ca}$  demostraron que el hueso no responde normalmente a la PTH. Con una dieta con aporte normal de calcio, las ratas aloxanizadas mostraron una tasa de reabsorción menor respecto al balance que sus controles respectivos ( $p<0.01$ ). A pesar del estímulo paratiroideo concurrente, evidenciado por el aumento del AMPC urinario (C:  $2.63\pm 0.07$  moles/ml,  $n=3$ ; T:  $6.05\pm 0.33$ ,  $n=6$ ;  $p<0.001$ ), los niveles de calcemia en ayunas se encontraron significativamente disminuidos (C:  $9.86\pm 0.15$  mg%,  $n=16$ ; T:  $8.64\pm 0.31$ ,  $n=21$ ;  $p<0.01$ ). El déficit de insulina parece intervenir en la respuesta renal; la disminución en la reabsorción tubular de fósforo (C: 81%,  $n=3$ ; T: 56%  $n=6$ ;  $p<0.01$ ) puede obedecer a causas diferentes del aumento en la secreción de PTH. En condiciones normales de ingesta, tanto el calcio plasmático total como el iónico se matuvieron dentro del límite inferior de los valores fisiológicos. No se observó modificación en el equilibrio ácido-base. El fosfato plasmático no descendió debido a la contribución de los tejidos blandos que se depletan de fósforo. La pérdida de fosfato repercutió sobre el hueso modificando la relación Ca/P. Se concluye que el déficit de insulina disminuye la sensibilidad del hueso a la hormona paratiroidea. Durante el ayuno se producirían pulsos de PTH que provocarían la disminución en la reabsorción tubular de fósforo. Como consecuencia, por falta de reposición y aumento de excreción, los tejidos blandos se depletan de fósforo.

1985

CAMBIOS EN LOS NIVELES SÉRICOS DE CALCIO Y PARATHORMONA, DESPUÉS DE GANGLIECTOMÍA CERVICAL SUPERIOR BILATERAL EN RATAS. D.P. Cardinali, M.G. Ladizesky. Centro de Estudios Farmacológicos y de Principios Naturales y Centro de Investigaciones Médicas Alberto Einstein, Buenos Aires.

Para valorar la función de la innervación simpática periférica sobre la secreción de parathormona (PTH), se ha trabajado con ratas sometidas a gangliectomía cervical superior bilateral (GxCS). Veintitres horas después de la GxCS, no se registraron cambios en los niveles séricos basales de calcio y parathormona. Sin embargo la administración de EDTA cada 30 minutos, durante 3 horas, provoca una hipocalcemia mayor en el grupo de animales GxCS (Sham:  $5.8\pm 0.2$  mg %; GxCS:  $2.9\pm 0.3$  mg %, \*\*\*). En los animales controles, la PTH incrementa sus niveles entre 32% y 145%, 1 y 3 horas después de comenzar las inyecciones de EDTA. Por el contrario, este aumento fue mucho menor o estuvo ausente en las ratas GxCS. Cuando los animales GxCS recibieron DL-Propranolol (5 mg/Kg) o fentolamina (10 mg/Kg) 4 horas y 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con EDTA; la PTH sérica incrementa entre un 22% y 70%, en relación a los niveles en animales GxCS, tratados con vehículo y sometidos al mismo tratamiento con EDTA. Estos resultados indican que: 1) La GxCS no afecta la liberación basal de PTH y Ca sérico. 2) 23-26 horas después de la GxCS hay un deterioro significativo de la respuesta de la paratiroides a bajos niveles de Ca sérico. 3) Las catecolaminas circulantes pueden afectar la respuesta celular de la paratiroides denervada, como surge de la observación de los cambios ocurridos en los niveles séricos de PTH provocados por la administración de alfa y beta bloqueantes a ratas GxCS.

REABSORCIÓN DE FOSFATO EN UN EPITELIO MODELO DEL NEFRÓN DISTAL. M. Parisi, L. Cancela. Unidad de Osteopatías Metabólicas, Sección de Endocrinología. Hospital de Clínicas, Buenos Aires e INSERM-U 18, Hospital Lariboisiere, París, Francia.

La vejiga urinaria de los anfibios es generalmente considerada como funcionalmente análoga a los segmentos distales del nefrón, dadas su relativamente elevadas resistencia eléctrica y sensibilidad a la hormona antidiurética y a la aldosterona. En este trabajo los flujos unidireccionales de fosfato-P32 y de manitol-H3 a través de la vejiga urinaria de la rana fueron medidos cada dos minutos. El potencial transepitelial espontáneo (D. P.) y el movimiento neto de sodio (estimado por la corriente de corto circuito, C.C.C.) fueron también registrados simultáneamente. Los movimientos de P32 fueron rápida y reversiblemente modificados por los cambios en la concentración de NaCl en el lado mucoso: (flujos en micromoles/h-1/cm<sup>2</sup>) mucoso (M) a seroso (S), 0 mM NaCl: 92, 100 mM NaCl: 176; dif - 84±15; \*\*. (S) a (M), 0 mM NaCl: 53, 100 mM NaCl: 32; dif - 21±5, \*\*, n: 8. Esto no se observó si los cambios en la concentración de NaCl no estaban asociados a cambios en la D. P. Entre 4 y 6 minutos después del cambio en la concentración de NaCl el movimiento de P 32 llegó a un nuevo estado estacionario. \*, \*\* y \*\*\* indican diferencias estadísticamente significativas al 5,1 y 0.1 por ciento. El amiloride (10 microM) inhibió el flujo de P 32 (M) a (S) pero aumentó el (S) a (M): Control M a S 176, Amil. 101, dif - 75±18\*. Control S a M 32, Amil. 59, dif 27±11, \*, n: 6. Este efecto sólo se vió en presencia de NaCl en el lado mucoso y su correspondiente D. P. Se concluye que el potencial transepitelial generado por el transporte de sodio juega un rol primordial en la reabsorción de fosfato en este epitelio. Se observó también un gran paralelismo entre los flujos de fosfato y manitol, lo que sugiere la existencia de una ruta paracelular para la transferencia de este anión.

**CONTENIDO MINERAL ÓSEO, CALCEMIA Y FOSFATEMIA DE RATAS ALOXANIZADAS TRATADAS CON DIFERENTES DOSIS DE INSULINA.** M.E. Locatto, M.C. Fernández, H. Abranzon, D. Caferra, C. Gimenez, R. Puche. Dep. de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario.

Experimentos anteriores de este laboratorio con ratas intactas usando dosis farmacológicas, demostraron que la Insulina (I) promueve la reabsorción ósea. El significado fisiológico de ese efecto quedó en suspenso por la magnitud de las dosis empleadas. Sin embargo, el deterioro de la masa ósea de los diabéticos insulino-dependientes indujo a re-evaluar dicho efecto relacionando el tratamiento con I en ratas aloxanizadas con el deterioro de la mineralización ósea. Los experimentos se realizaron con ratas aloxanizadas (20 mg/100 g) tratadas o no con I y un grupo control (ratas intactas). Las ratas aloxanizadas (alox) tratadas recibieron 2 U de I/100 g/día por medio durante periodos de hasta 45 días. Los animales sin tratamiento con glucemias superiores a 4 g/l recibieron eventualmente dosis mínimas de I (0,1-0,4 U/100 g) que las mantuvo en buen estado físico sin normalizar la glucemia. El metabolismo del calcio fue estudiado con el auxilio de 45 Ca. Se analizaron las calcemias, fosfatemias y el contenido porcentual de Ca femoral. Se observó una correlación significativa entre peso femoral y su contenido cálcico (r=0,52, \*, n=30). La comparación con la misma función de animales intactos demostró diferencias significativas en el valor de la pendiente. Los animales más afectados presentaron huesos más pequeños y menos calcificados. El efecto del exceso de I sobre la mineralización fue investigado de la siguiente manera. El análisis cinético del metabolismo del calcio mostró que las ratas diabéticas no tratadas presentaban valores de reabsorción ósea menores que sus respectivos controles sanos, referidos a un mismo balance de calcio. El descenso de la calcemia en ayunas corroboró el hallazgo (calcemia, mg %; C= 9.82±0.14, n=21; T: 8.64±0.30, n=21, \*\*). Por el contrario, dosis altas de I, producían en el término de 2 horas aumentos significativos de la calcemia de ratas aloxanizadas sometidas a ayuno cálcico prolongado (delta Ca, mg%; 0,66±0,28, n=10, \*). El mismo tratamiento (dosis altas de I) prolongado en el tiempo acentuó la pérdida de calcio femoral (Ca femoral mmoles/100 mg peso seco, 22 días de tratamiento, C: 0,43±0,08, n=6, Alox+I: 0.30±0.01, n=5, \*\*\*). Estos resultados confirman conclusiones previas de este laboratorio (la I estimula la reabsorción ósea) y le asigna significado médico al deterioro óseo de los diabéticos insulino-dependientes. \* indica diferencia significativa al nivel del 5%.

1986

**INTERACCIÓN ENTRE CALCITONINA (CT) Y HORMONA ANTIDIURÉTICA (ADH) EN EL CONTROL DE LA REABSORCIÓN DE AGUA.** M. Parisi, M. Ladizesky, C. Ibarra y C. Mautalen. Unidad de Osteopatías y Lab. De Transporte en barreras epiteliales, hospital de Clínicas, Buenos Aires.

La CT estimularía la reabsorción de electrolito en la rama ascendente gruesa del asa de Henley y/o modificaría la permeabilidad del agua de los tubos colectores renales. Se han estudiado ahora los efectos de la CT sobre la permeabilidad al agua de la vejiga del sapo (*Bufo arenarum*), modelo experimental del nefrón terminal. Se observó que: 1) la CT ( $10^{-3}$ - $10^{-6}$  M) no tiene efecto propio ni sobre la permeabilidad al agua, ni sobre el transporte de sodio. 2) Entre  $10^{-8}$  y  $10^{-7}$  M la preincubación de CT inhibió, en forma reversible y dependiente de la dosis, la respuesta hidromóptica a una dosis supramáxima de ocitocina ( $4 \times 10^{-8}$  M) sin afectar la respuesta natriurética. 3) La preincubación con CT ( $4 \times 10^{-7}$  M) inhibió de manera no reversible la respuesta a una dosis submáxima ( $5 \times 10^{-4}$  M) de 8Br-AMPC. 4) Cuando la CT ( $10^{-6}$ - $10^{-7}$  M) fue agregada sobre la respuesta ya desarrollada a la ocitocina, se vió una inhibición que no fue observada con el agregado de CT ( $5 \times 10^{-6}$  M) sobre la respuesta AL 8Br-AMPC. Se concluye que: 1) la CT interfiere con el mecanismo de regulación de permeabilidad al agua controlado por la ADH. 2) Parte de sus efectos se localizarían en un paso posterior a la producción de AMPC. 3) Las características cinéticas de la interacción sugieren que la misma se efectúa a nivel de la concentración intracelular de Ca\*\*.

1987

**ALTERACIONES METABÓLICAS INMEDIATAS A UNA DOSIS ORAL DE FLUORURO DE SODIO.** A. Rigalli, J.C. Ballina, E.A. Roveri, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario

La administración de una dosis de 83 micromoles de fluoruro de sodio, por sonda gástrica, a ratas hembras de 200 g de peso, produce un aumento en la fluoremia, glucemia y fosfatemia de 1400 %, 40 % y 45 %, respectivamente. Cuatro horas más tarde, los animales retornan a los valores basales. No se observaron modificaciones significativas en la calcemia y fosfatemia alcalina. La dosis empleada es la que produce el efecto

máximo sobre las variables indicadas además de ser la máxima tolerada en experimentos crónicos. Las curvas de tolerancia a la glucosa cuando la glucosa (5 g/kg, i.p) y el fluoruro se administran simultáneamente dan una constante de asimilación ( $k=0.28\pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ ) sin diferencias significativas con aquellas obtenidas en experiencias sin fluoruro ( $k=0.24\pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ ). En cambio, al administrar fluoruro 15 minutos antes de la sobrecarga de glucosa, la constante de asimilación fue significativamente menor ( $k=0.06\pm 0.02$ ) y sugerente de inhibición de la respuesta insulínica. La insulinemia 15 minutos después de la administración de la dosis indicada de fluoruro ( $20\pm 4 \text{ microU/ml}$ ) es significativamente menor que la basal ( $55\pm 15 \text{ micro U/ml}$ ;  $p < 0.05$ ). El efecto hipoglucemiante de una dosis de insulina (0.5, 0.25, 0.125 U/rata) no es bloqueado por la administración de fluoruro administrado 15 minutos antes que la insulina. Se concluye que el aumento de la glucemia se debe a una Inhibición- transitoria de la secreción de insulina, descartándose algún efecto sobre el catabolismo de la hormona o a resistencia de los tejidos efectores a la misma.

1989

DETERMINANTES DE LA HIPERFOSFATURIA DE RATAS DIABÉTICAS POR ALOXANO. M. Locatto, M.C. Fernandez, H. Abranzon, R. Puche. Facultad de Medicina. Rosario.

Las ratas diabéticas por aloxano mantienen su fosfatemia dentro de límites normales aunque sufren depleción tisular de fosfato, tienen disminuida la absorción neta intestinal y aumentada la excreción urinaria del anión. En este trabajo se han investigado tres variables del manejo renal del fosfato: a) función paratiroidea, b) influencia de la oferta de glucosa y c) efecto de las modificaciones de la tasa de filtración glomerular. Las ratas aloxanizadas duplican la excreción urinaria de fosfato ( $33\pm 2.3 \text{ mg/d/100 g}$  vs.  $68\pm 4.6$ ,  $p < 0.001$ ) y exhiben niveles elevados de PTH ( $15.6\pm 0.3 \text{ ng/dl}$  vs.  $52.7\pm 1.8$ ,  $p < 0.001$ ). Post paratiroidectomía, sin embargo, se mantienen las diferencias en fosfatemia ( $21\pm 4$  vs.  $38\pm 3.5$ ,  $p < 0.001$ ). La correlación entre glucosa y fosfato reabsorbidos por los túbulos fue significativa y positiva para los tres grupos siguientes: aloxanizadas ( $b=0.05 \text{ moles P/mol glucosa}$ ,  $r=0.89$ ), controles con sobrecarga de glucosa ( $b=0.15$ ,  $r=0.78$ ) y controles sin sobrecarga de glucosa ( $b=0.32$ ,  $r=0.82$ ). Las modificaciones del valor de las pendientes (b) ( $F = 12.7$ ,  $p < 0.001$ ) indican que la oferta de glucosa interfiere con la reabsorción de fosfato. El tratamiento con insulina a ratas aloxanizadas normaliza la relación. El clearance de creatinina de las ratas aloxanizadas duplica el de los controles ( $2.2\pm 0.2 \text{ ml.min}$  vs.  $1.0\pm 0.1$ ,  $p < 0.001$ ). Los valores de glucemia se encontraron significativamente correlacionados con el volumen minuto ( $r=0.84$ ,  $p < 0.001$ ). El aumento de la excreción fraccionaria de fosfato por las ratas aloxanizadas sería: a) consecuencia de la competencia producida por la glucosa, b) agravada por el aumento de filtración glomerular que a su vez aparece asociado a la hiperglucemia. La hormona paratiroidea no intervendría significativamente en la hiperfosfatemia.

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ALTAS DOSIS DE ALUMINIO EN RATAS EN CRECIMIENTO. S. Mahieu, M.L. Calvo, D. Orihuela, N. Millen, M. Gonzalez, C. Abrile, M. Contini, V. Mantovani, G. Bernard, L. Dillon, S. Hernandez, S. Fabiano S. Fisiología Humana. Qca. Analítica Gral. Carrera E., Garrera G., Jaffé V., Dpto. Matemáticas. Fac. de Bioquímica y Cs. Biológicas. UNL

Evidencias clínicas y experimentales indican que el aluminio constituye un factor patológico fundamental, tanto de una anormal mineralización, como de un decrecimiento en la resorción y formación ósea. El propósito del presente estudio fue examinar los efectos de la administración crónica de aluminio en ratas en crecimiento sobre los fenómenos fisiológicos del calcio en el hueso: intercambio iónico y recristalización, utilizando un estudio cuantitativo del recambio sérico mediante un modelo compartimental con 45 Ca. Se utilizaron 34 ratas de 12 semanas, con un peso promedio  $126,25 \pm 26,01 \text{ gr}$ . divididas en dos grupos: (C) control ( $n=14$ ) y (A) ( $n=20$ ) las que recibieron 3 veces por semana  $27 \text{ mg/Kg}$  de peso, de aluminio elemental administrado intraperitonealmente durante 28 semanas. Durante los últimos 3 días se efectuó un balance de calcio. El tamaño de pools intercambiables, las constantes de velocidad y la velocidad de deposición fueron medidas según Aubert y Milhoud. Se determinó el contenido de calcio en el esqueleto total. Los valores promedios de los balances de calcio para los grupos (C) y (A) fueron respectivamente:  $+ 8,1441$  y  $- 9,8481 \text{ mg/día}$ ; obteniéndose los siguientes valores en el contenido de calcio del esqueleto: (C)  $2,3185 \pm 0,3460 \text{ gr}$  (A)  $2,44449 \pm 0,2020 \text{ gr}$ . Los parámetros cinéticos se muestran en la siguiente tabla:

	(C)	(A)
Pool rápido ( $\text{h}^{-1}$ )	$0,1560 \pm 0,0476$	$0,114 \pm 0,0147 *$
Pool lento ( $\text{h}^{-1}$ )	$0,0263 \pm 0,00645$	$0,013 \pm 0,0037 *$
Vo ( $\text{mgCa/día/grCa}$ )	$6,6776 \pm 1,144$	$4,7458 \pm 0,858 *$

Diferencias significativas para  $p = 0.05$

Los resultados obtenidos indican que si bien la incorporación de aluminio en hueso no afectó el contenido total de calcio del esqueleto, sería el factor determinante del balance de calcio negativo y de una mineralización defectuosa puesta en evidencia a través de los parámetros cinéticos estudiados.

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE FLUORURO SOBRE LA SECRECIÓN DE INSULINA. A. Rigalli, J.C. Ballina, R.C. Puche, D. Melo, S. Palatnik. Laboratorio de Biología Ósea y Dep. de Medicina Interna, Facultad de Medicina de Rosario.

La administración de una dosis oral de fluoruro de sodio, suficiente para producir fluoremias 5 a 10  $\mu\text{M}$ , en ratas o seres humanos, produce una inhibición de la secreción de insulina. Con el objeto de comprobar si el mismo efecto se observa con la administración crónica de fluoruro, se investigaron tres modelos experimentales. A. En las ratas tratadas con fluoruro en el agua de bebida a partir de los 21 días de edad por periodos entre 10 y 70 días pudo comprobarse que la retención corporal de fluoruro aumentó progresivamente hasta hacerse casi 100% a los 30 días de tratamiento. A partir de este tiempo se redujo progresivamente la tolerancia a la sobrecarga de glucosa: la hiperglucemia fue aumentando con el progreso del tiempo y el coeficiente de asimilación de glucosa y la insulinemia poscarga se redujeron significativamente. B. Otro grupo de ratas recibió una dosis oral de fluoruro

de sodio y una minibomba osmótica de ubicación intraperitoneal de infunde fluoruro a razón de 1 a 5 umoles/hora, durante 48 horas. El grupo control recibió la dosis oral de fluoruro y una minibomba con solución fisiológica. Las ratas tratadas tuvieron fluoremas más elevadas e insulinemias más reducidas que sus controles. En ambos grupos, el fluoruro hepático fue superior al de los animales de criadero, y más elevado (aprox. 1 umol/Kg) en los animales que recibieron infusión continua de fluoruro. C. Se están evaluando pacientes que toman 20 mg de NaF dos veces por día. La fluoremia de ayunas parece estar asociada con la dosis por Kg de peso y al tiempo de tratamiento. El único paciente estudiado hasta ahora con 2 años de tratamiento mostró una curva anormal de glucemia después de la sobrecarga con 50 g de glucosa por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

1990

**DESARROLLO ÓSEO Y RESPUESTA INSULÍNICA EN LA RATA TRATADA CRÓNICAMENTE CON FLUORURO DE SODIO.** A. Rigalli, J.C. Ballina, M. Cabrerizo, D. Melo, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario.

La administración crónica de fluoruro de sodio a ratas, en el agua de bebida (promedio 100 micromoles de fluoruro/día) a partir de los 21 días de edad, produjo una disminución de la respuesta insulínica ante el estímulo con glucosa. Ésta se manifestó a los 20 días de tratamiento, con una disminución del coeficiente de asimilación de glucosa por los tejidos y un aumento de la glucemia pico a la hora de la sobrecarga de glucosa (ANOVA p 0.01). La glucemia, fluor plasmático y tisular de los animales tratados no difirió de los controles que recibieron agua de bebida sin fluoruro. Se encontró asociación significativa entre la prueba de tolerancia a la glucosa anormal y tratamiento con fluoruro ( $X^2 = 9.88$ ,  $p < 0.005$ ). De 24 animales tratados, 20 tuvieron prueba de tolerancia a la glucosa clasificada como anormal. Dentro de los animales tratados se encontró asociación entre la prueba de tolerancia a la glucosa normal y alto contenido de fluoruro óseo (más de 1 milimol de F/gr de cenizas) ( $X^2 = 7.88$   $p < 0.01$ ). El contenido de fluoruro óseo se encontró correlacionado con la glucemia pico a la hora ( $r = -0.78$ ,  $p < 0.001$ ,  $n = 21$ ) y con la relación peso seco esquelético/peso corporal ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ). No se hallaron diferencias en peso corporal ni en la relación cenizas/matriz comparado con el grupo control. El tratamiento crónico con fluoruro produce una disminución de la respuesta insulínica ante el estímulo con glucosa, alteración que se normaliza en aquellos animales que captan más fluoruro por el esqueleto y desarrollan una mayor masa ósea.

1991

**FARMACOCINÉTICA DEL FLUORURO DE SODIO Y MONOFLUORFOSFATO DE SODIO EN LA RATA.** A. Rigalli, A. Beinlich, J.C. Ballina, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

Con el objeto de explicar las diferencias que se observan en el tratamiento crónico con fluoruro de sodio (FNa) o monofluorofosfato de sodio (MFP) sobre la masa ósea, se realizaron estudios farmacocinéticos en 118 ratas hembra, línea "m" de 200 ± 11 gramos, aplicando un modelo de un solo compartimiento. La concentración plasmática de fluoruro después de una dosis oral de 80 micromoles de FNa, se ajusta a una función biexponencial, con constantes de absorción  $K_a = 0.056/\text{min}$ ; de extracción plasmática  $K_e = 0.0123/\text{min}$ ;  $C_{\text{max}} = 10 \pm 5$  micromolar, tiempo en que se alcanza la  $C_{\text{mx}}$ ,  $t_{\text{max}} = 30$  minutos y un área bajo la curva de fluoremia  $ABC = 740$  micromoles.minuto/litro. Para la misma dosis de MFP se obtuvieron valores de  $K_a = 0.17/\text{min}$ ;  $K_e = 0.015/\text{min}$ ;  $C_{\text{max}} = 134 \pm 65$  micromolar  $t_{\text{max}} = 15$  minutos y  $ABC = 8800$  micromoles/minuto/litro. Con ambas drogas la excreción urinaria de fluoruro se ajusta a una función sigmoidea. La asíntota de la función para FNa fue menor que para MFP ( $4.1 \pm 0.5$  micromoles vs.  $8.1 \pm 0.4$  micromoles). La biodisponibilidad de fluoruro para MFP, respecto de FNa, es de 11.9 veces mayor según la razón entre las ABC y 13.4 veces mayor según la razón entre las  $C_{\text{max}}$ .

**CLEARANCE DE FOSFATO EN RATAS DIABÉTICAS Y NORMALES CON DIFERENTES GRADOS DE HIPERGLICEMIA.** M. Locatto, M.C. Fernández, S. Lioi, H. Abranzón. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nac. de Rosario, Rosario.

Anteriormente demostramos que en ratas aloxanizadas la excreción fraccionaria de fosfato (EFP) depende de la competencia glucosa/fosfato en el proceso reabsortivo. Tratadas con insulina reducen la fosfatúria aunque no hayan normalizado la glucemia. En este trabajo se estudia la EFP a diferentes niveles de insulinemia, que se lograron por ayuno y sobrecarga oral de glucosa (controles) o administración de insulina exógena (aloxanizadas). En controles, el ayuno aumentó la EFP ( $0.018 \pm 0.06$  a  $0.136 \pm 0.03$ ,  $p < 0.001$ ) y disminuyó la insulinemia (de  $35.3 \pm 5$  U/L a  $14 \pm 1.7$ ,  $p < 0.001$ ). La sobrecarga de glucosa aumentó la secreción de insulina ( $65 \pm 10.5$  U/L) con disminución de la EFP ( $0.09 \pm 0.03$ ). En las aloxanizadas la insulina (2 U/100 g) disminuyó la EFP por debajo de los valores controles. La infusión secuencial de inulina, inulina + fosfato e inulina + fosfato + glucosa (controles) y de inulina, inulina + fosfato e inulina + fosfato + insulina (aloxanizadas) confirmó estos resultados. En los controles la hiperglicemia no interfirió con el manejo renal de fosfato. En las aloxanizadas que no presentaron glucosuria, la insulina exógena redujo la EFP. Estos resultados demuestran que la insulina y la glucosa (acompañada de glucosuria) tienen efectos opuestos sobre la EFP.

1992

**COMPARACIÓN DE BIODISPONIBILIDAD Y FARMACOCINÉTICA DEL MONOFLUORFOSFATO DE SODIO (MFP) Y FLUORURO DE SODIO (NaF) EN LA RATA.** A. Rigalli, J.C. Ballina, A. Beinlich, M. Cabrerizo, R. Alloatti, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Rosario.

Las globulinas plasmáticas ligan MFP, fenómeno que no se observa con NaF. Después de una dosis oral aguda de 80 micromoles de MFP ó NaF, el área bajo la curva de la fluoremia total (ligada a proteínas + iónica) se duplica en los animales tratados con MFP (MFP:  $184 \pm 21$  umoles/litro.min., NaF:  $93 \pm 9$ ;  $P < 0.001$ ). Las fluoremas iónicas, el clearance plasmático de fluoruro y las fluorurias no discreparon significativamente entre tratamientos. En



la preparación de estómago aislado in situ, el MFP desaparece del contenido gástrico (kg:  $0.013 \pm 0.002 \text{ min}^{-1}$ , n=6), sin hidrolizarse y produce aumento de la fluoremia unida a globulinas por la reducción del tamaño de este compartimiento. Con NaF, el fluoruro se absorbe a razón de  $k = 0.023 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$ , n=6, elevándose exclusivamente la fluoremia iónica. En el asa duodenal aislada in situ, el MFP se hidroliza ( $k = 0.063 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$ ). En experimentos con NaF, el fluoruro se absorbe a una tasa  $k_a = 0.013 \pm 0.001 \text{ min}^{-1}$ , n=8. Los modelos matemáticos elaborados ajustan estrechamente los valores plasmáticos y constantes de absorción y excreción experimentales. Se concluye que la biodisponibilidad del fluor de MFP es mayor que la del NaF y así se explica que la administración crónica (3 meses) de 80 micromoles /día de NaF ó MFP producen diferentes aumentos del contenido óseo de fluor (MFP:  $794 \pm 69$  micromoles de F/gramo, n=38; NaF:  $348 \pm 30$ , n=40;  $P < 0.001$ ).

COMPARACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA O CRÓNICA, DE FLUORURO DE SODIO (NaF) O MONOFLUORFOSFATO DE SODIO (MFP) SOBRE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA RATA. A. Rigalli, J.C. Ballina, R. Alloatti, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

La administración oral aguda de 80 micromoles de MFP o NaF produce incrementos semejantes de la glucemia entre los 60-90 minutos (MFP:  $1.6 \pm 0.23 \text{ g/l}$ ; NaF:  $1.5 \pm 0.16 \text{ g/l}$ ), a pesar de que la concentración pico de fluor total en plasma es significativamente superior con MFP:  $255 \pm 100 \text{ uM}$  (15 minutos) que con NaF:  $100 \pm 30 \text{ uM}$  (45 minutos). El pico de fluoremia iónica (45 minutos después de la dosis oral) fue semejante con ambas drogas (MFP:  $90 \pm 7 \text{ uM}$ ; NaF%  $100 \pm 15 \text{ uM}$ ). Durante la administración crónica (3 meses) de 80 micromoles de NaF/día (solución 5 mM como agua de bebida que conduce a una reducida tasa de ingesta y absorción) se produce la normalización progresiva de la tolerancia a la glucosa a medida que se incrementa el contenido de fluor óseo y se normaliza la fluoremia de ayunas. Las ratas tratadas crónicamente con 80 micromoles/d de MFP produjeron siempre pruebas normales de tolerancia a la glucosa, en concordancia con fluoremiias iónicas normales. Se concluye que el aumento del fluoruro iónico sería el responsable de la intolerancia a la glucosa que se observa después de la administración aguda de MFP. La administración crónica de MFP, en cambio, no produce intolerancia a la glucosa dado que el fluoruro iónico no se modifica durante el tratamiento.

1993

METABOLISMO FOSFOCÁLCICO. ESTUDIO COMPARATIVO CASEÍNA VERSUS SOJA EN RATAS. S. Mahieu, M.L. Calvo, N. Millen, M. González, M.C. Contini, G. Garrera, E. Vaira. Cátedra de Fisiología Humana. Depto. de Matemáticas. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. UNL. Santa Fe. Argentina.

En el presente estudio se examinaron los efectos de la sustitución de caseína por harina de soja, sobre la biodisponibilidad del calcio y fósforo. Ratas Wistar recién destetadas se alimentaron con dietas conteniendo (gr/100gr): caseína 10, 20 y 30 (lotes C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>) y harina de soja 10, 20 y 30 (lotes S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub>), manteniendo en todas la proporción Ca 0,8 P 0,8. Se realizaron balances de Ca y P semanalmente, desde la semana 7<sup>a</sup> hasta la semana 14<sup>a</sup>. En la semana 20<sup>a</sup> y sin interrupción de las respectivas dietas se efectuó un estudio cuantitativo del recambio óseo con 45 Ca, a los efectos de comparar parámetros cinéticos (Aubert y Milhori), entre los lotes caseína-soja de igual concentración:

Vo+ (mg/día):	C <sub>1</sub>	(102,35±14,72)	C <sub>2</sub>	(86,76±3,47)	C <sub>3</sub>	(78,66±10,78)
	S <sub>1</sub>	(66,89±9,85)	S <sub>2</sub>	(59,46±3,96)	S <sub>3</sub>	(54,64±4,98)
Vo- (mg/día):	C <sub>1</sub>	(65,43±18,23)	C <sub>2</sub>	(48,81±7,98)	C <sub>3</sub>	(39,73±5,19)
	S <sub>1</sub>	(41,98±4,17)	S <sub>2</sub>	(29,32±4,93)	S <sub>3</sub>	(28,29±3,76)
Abs. Verdadera:	C <sub>1</sub>	(22,78±4,67)	C <sub>2</sub>	(24,46±4,95)	C <sub>3</sub>	(25,07±5,19)
(mg/día/100 gr)	S <sub>1</sub>	(21,26±2,25)	S <sub>2</sub>	(25,31±3,77)	S <sub>3</sub>	(20,01±4,30)
Ex. Fecal andrógena:	C <sub>1</sub>	(7,53±0,49)	C <sub>2</sub>	(6,21±0,37)	C <sub>3</sub>	(7,95±0,45)
(mg/día/100 gr)	S <sub>1</sub>	(5,28±0,56)	S <sub>2</sub>	(9,97±0,95)	S <sub>3</sub>	(13,67±0,87)

Vo+ y Vo- presentaron una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en los tres lotes alimentados con harina de soja respecto a sus controles, lo que indicaría una disminución del turnover óseo probablemente por la diferente calidad proteica. La menor relación Vo+/Vo- en C<sub>1</sub> y S<sub>1</sub> podría estar vinculada a la baja concentración proteica. Se encontró aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del Ca fecal endógeno en S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub>, tal vez por menor deposición ósea, ya que no hubo modificaciones en la absorción verdadera. La menor excreción urinaria encontrada en S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub> podría ser explicada por el menor contenido de AA sulfurados de la soja. Los balances semanales de Ca y P no mostraron diferencias significativas, indicando que no se afectó la absorción aparente de Ca y P.

TRANSPORTE, DE MONOFLUORFOSFATO POR ALFAGLOBULINAS DE ORIGEN HUMANO Y BOVINO. A. Rigalli, L. Esteban, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

El objetivo de este trabajo fue confirmar y determinar con precisión características del transporte de monofluorofosfato (MFP) por las proteínas del plasma. Utilizando fracciones proteicas de suero humano y bovino se comprobó que el MFP se fija a las alfa-globulinas. En el rango de concentraciones ensayadas (y que se encuentran habitualmente en el suero de pacientes tratados con esta droga: 5-100  $\mu\text{M}$ ) se encontró una relación lineal entre el número de  $\mu\text{moles}$  de MFP fijados por mg de proteína y la concentración de MFP libre (alfa globulinas humanas:  $r = 0.99$ ,  $P < 0.001$ ; bovinas:  $r = 0.80$ ,  $P < 0.01$ ). La capacidad máxima de transporte se estimó en 53  $\mu\text{moles}$  por gramo de alfa-globulinas de origen humano y 19  $\mu\text{moles/g}$  para las homólogas de origen bovino. El primer valor se compadece con las más altas concentraciones de MFP en plasma, medidas en pacientes tratados. El análisis del fenómeno según Scatchard no se corresponde con el modelo teórico de n sitios equivalentes e independientes. Antes bien, permite suponer un efecto cooperativo por las moléculas de MFP que se ligan sucesivamente. La albúmina y las beta y gama globulinas de origen humano y bovino no parecen estar involucradas en el proceso de transporte plasmático de MFP.

EL ÁCIDO ÚRICO BLOQUEA LA ACCIÓN INHIBITORIA DEL CITRATO SOBRE LA AGREGACIÓN CRISTALINA DEL OXALATO DE CALCIO MONOHIDRATO IN VITRO. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES S.M. Volta, E.E. Fradinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

El Citrato (Cit) es un conocido inhibidor de la cristalización del oxalato de calcio. Estudios in vitro muestran que el Cit podría modular tanto el crecimiento como la agregación de los cristales de oxalato de calcio. Por otra parte, el rol del ácido úrico (AU) en la formación de cálculos de oxalato de calcio no está bien establecido. Se estudió la influencia de eAU en los efectos inhibitorios de Cit en la cristalización del oxalato de calcio monohidrato (OCM) utilizando un esquema experimental en el que se mide crecimiento y agregación de OCM por incorporación de  $^{45}\text{Ca}$  en una masa de cristales preformados. Como se esperaba, cuando Cit (0.1 mM) se agregó a una solución control compuesta por sodio, cloruro, calcio y oxalato ( $n=5$ ), se produjo una disminución en el crecimiento y agregación de OCM reflejado por una disminución de la constante de crecimiento cristalino  $K_a$  y un aumento del parámetro de agregación [tm] ( $K_a$ : Control  $3.25 \times 10^{-2} \pm 0.62 \times 10^{-2}$ , Cit  $1.39 \times 10^{-2} \pm 0.28 \times 10^{-2}$  l/g. min,  $p < 0.01$ ; [tm]: Control  $24.08 \pm 4.12$ , Cit  $240.21 \pm 35.31$  min.,  $p < 0.01$ ). Por otra parte, cuando se agregó AU (1 mM) a la solución control ( $n=5$ ), no se encontró efecto significativo en ninguno de los dos parámetros. En un tercera serie de experimentos se agregó Cit y AU a la solución control en las concentraciones indicadas, encontrándose disminución de  $K_a$  con respecto al control ( $K_a = 1.51 \times 10^{-2} \pm 0.36 \times 10^{-2}$  l/g. min.,  $p = \text{NS}$  vs. Cit 0.1 mM). Los valores de [tm] no fueron diferentes a los de la solución control ( $27.61 \pm 5.3$  min.,  $p = \text{NS}$  vs. Control). Los resultados sugieren que el ácido úrico es capaz de bloquear completamente la inhibición de la agregación de OCM operada por Cit in vitro, cuando se los aísla de la influencia del resto de los componentes urinarios.

1994

DETERMINACIÓN SIMPLIFICADA DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL FLUORURO DE SODIO EN LA RATA Y SERES HUMANOS. A. Rigalli, A. Beinlich, R.C. Puche Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Rosario

El objetivo de este trabajo fue evaluar la estimación de la fluoremia y parámetros farmacocinéticos relacionados, después de la administración oral de fluoruro de sodio, con sólo dos muestras de sangre y la recolección de orina durante las 24 horas siguientes (fraccionada cada 30 minutos durante las primeras dos horas). En 6 ratas que recibieron 40  $\mu\text{moles}$  de NaF/100 g de peso, se comprobó que los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir del análisis de la curva de fluoremia no discrepan ( $P > 0.05$ ) de aquellos obtenidos a partir de la aplicación del modelo matemático propuesto: Constante de excreción ( $K_e$ ) =  $0.012 \pm 0.005 \text{ min}^{-1}$  vs.  $0.020 \pm 0.021$ ; constante de absorción ( $K_a$ ) =  $0.069 \pm 0.025 \text{ min}^{-1}$  vs.  $0.050 \pm 0.021$ . Los coeficientes de correlación entre las dos series de valores de  $K_a$ ,  $K_e$ ,  $t_{\text{max}}$  y  $C_{\text{max}}$  fueron 0.56, 0.85, 0.98 y 0.99, respectivamente. Debido a las numerosas muestras de sangre necesarias para obtener resultados confiables, no se pudo comprobar en humanos el grado de correlación entre los parámetros farmacocinéticos  $K_a$ ,  $K_e$ ,  $t_{\text{max}}$  y  $C_{\text{max}}$ . No obstante la aplicación de la metodología propuesta a los datos obtenidos en 5 voluntarios produjo una correlación significativa entre las fluoremias medidas y las calculadas ( $r = 0.86$ ,  $n=26$ ,  $P < 0.001$ ). Se concluye que es posible estimar parámetros farmacocinéticos de fluoruro de sodio después de una dosis oral de esta droga con sólo dos muestras de sangre y una serie de fluorurias.

1995

EFFECTO DEL FLUORURO SOBRE LA CALCEMIA Y FOSFATEMIA DE RATAS CON DIFERENTE STATUS PARATIROIDEO. M. Locatto, V. Di Loreto, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la participación de la PTH en las modificaciones de la homeostasis fosfocálcica producida por fluoruro. Hemos demostrado que dos horas después de una dosis oral de fluoruro de sodio, las ratas intactas manifiestan un aumento en la excreción fraccional de fosfato. En ratas tiroparatiroidectomizadas (TPTX) y sus controles intactas se midieron las variaciones de calcemia y fosfatemia en diferentes períodos (0 a 120 horas) después de la administración de una dosis oral de fluoruro de 40  $\mu\text{moles}/100$  g peso. Entre 2 y 6 horas post-fluoruro se observó tanto en controles como en TPTX disminución de la calcemia (TPTX basales:  $8.25 \pm 0.19 \text{ mg\%}$ , post-F:  $7.35 \pm 0.23$ ,  $P < 0.01$ ; Controles: basales  $10.5 \pm 0.35 \text{ mg\%}$ , post-F  $8.13 \pm 0.42$ ,  $P < 0.001$ ) y aumento de la fosfatemia (TPTX basal:  $8.31 \pm 0.35 \text{ mg\%}$ , post-F:  $10.44 \pm 0.82$ ,  $P < 0.05$ ; Controles basales  $5.72 \pm 0.35$ , post-F:  $8.56 \pm 0.62$ ,  $P < 0.01$ ). Al cabo de 120 horas los valores de fosfatemia de controles y TPTX volvieron a sus valores basales. Las calcemias de los animales TPTX alcanzaron el nivel basal de las intactas. Experimentos preliminares con ratas con paratiroides estimuladas por hipocalcemia aguda (EDTA, ip) hacen presumir que la PTH y el fluoruro tienen, sobre la calcemia y fosfatemia, efectos aditivos aunque actuando sobre mecanismos diferentes.

EFFECTO DEL FLUORURO SOBRE LA SECRECIÓN DE INSULINA Y RESISTENCIA PERIFÉRICA A ESTA HORMONA EN LA RATA IN VIVO. A. Rigalli, I. Menoyo, R.C. Puche. Lab. de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario.

En experimentos previos demostramos que altas concentraciones de fluoruro producen una disminución de la secreción in vitro de insulina por slices de páncreas de rata cuando la secreción de hormona es estimulada por glucosa, A23187, TPA ó forskolina. El lavado del fluoruro de los slices fue acompañada de una secreción de insulina mayor que en los slices sin tratamiento con fluoruro previo. Estos resultados sugerían que el fluoruro afecta una etapa final del proceso secretorio. El objetivo de este trabajo fue demostrar si estos fenómenos se reproducen en la rata in vivo. Cuarenta ratas recibieron 80  $\mu\text{moles}$  de fluoruro por sonda gástrica. Luego de alcanzado el pico de fluoremia se realizaron estímulos con glucosa (0,5 g/100 g peso corporal, ip); encontrándose una relación negativa entre la insulinemia y fluoremia. En los animales que normalizaron su fluoremia, la

concentración de insulina fue superior a los controles (tratados:  $612 \pm 37$ ; controles  $371 \pm 43$   $\mu\text{UI/ml}$ ,  $p < 0,01$ ). Los animales tratados con fluoruro cuyas fluoremas se normalizaron a pesar de tener elevadas concentraciones de insulina tienen valores de glucemias superiores a los controles (tratados:  $5,16 \pm 0,14$  g/l; controles:  $2,88 \pm 0,14$  g/l). La correlación entre glucemia e insulinemia en ratas tratadas con fluoruro fue significativamente diferente de las controles en su ordenada al origen (tratadas:  $2,63$  g/l; controles  $1,47$  g/l). Conclusiones: Concentraciones de fluoruro superiores a  $5 \mu\text{M}$  producen una inhibición de la secreción de insulina. Cuando la concentración de fluoruro desciende se produce una mayor secreción de insulina, con una notoria resistencia a la misma.

1996

DL-BUTIONINA-S, R-SULFOXIMINA INHIBE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO Y LA ACTIVIDAD DE FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL EN POLLOS NORMALES. A. Marchionatti, A. Alisio, G. Díaz de Barboza, V. Baudino, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Estudios de este laboratorio han demostrado que la administración de DL-butionina-S, R-sulfoximina (BSO), inhibidor de la síntesis de glutatión (GSH), reduce la transferencia de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el lumen intestinal al plasma en animales D-deficientes tratados con colecalciferol, efecto no observado en animales deficientes en vitamina D. En el presente trabajo llevado a cabo en pollos normales de 4 semanas de edad, se demuestra que la administración i.p. de  $1 \text{ mmol}$  de BSO/kg de peso corporal, produjo a los 30 minutos reducción de la absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  retornándose a valores controles + h después. La misma dosis de BSO produjo inhibición de la actividad de fosfatasa alcalina intestinal. Este efecto muestra un cierto grado de especificidad ya que otras enzimas del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales, tales como sacarasa y gamma-glutamiltanspeptidasa, no fueron afectadas por el tratamiento. La duplicación de la dosis de BSO aumentó el efecto inhibitorio sobre la actividad enzimática sin producir una mayor disminución de la transferencia  $\text{Ca}^{2+}$  de la luz intestinal al plasma. El efecto del BSO sobre la actividad enzimática desapareció 12 h después de su administración. La reducción de la actividad de fosfatasa alcalina intestinal se observó también cuando  $0,5 \text{ mM}$  de BSO se agregó *in vitro* al medio de incubación de células de la punta de las vellosidades intestinales. Estudios cinéticos revelaron que el BSO disminuyó la  $V_{\text{max}}$  mientras que la  $K_m$  de la enzima por p-nitrofenilfosfato permaneció invariable. El agregado de monoéster de GSH al líquido de absorción en el lumen intestinal produjo reversión del efecto inhibitorio del BSO tanto sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  como sobre la actividad de fosfatasa alcalina intestinal. En conclusión, una única dosis de BSO a animales normales produce disminución de la transferencia de  $\text{Ca}^{2+}$  de la luz intestinal al plasma y reducción de la actividad de fosfatasa alcalina intestinal debido a la depleción de GSH intestinal, efecto que se revierte con el agregado de monoéster de GSH. El mecanismo por el cual la disminución de GSH produce estas respuestas debe ser estudiado.

INHIBICIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL POR CALCIO O FENILALANINA Y SU EFECTO EN LA ABSORCIÓN DE MONOFLUOROFOSFATO (MFP) EN LA RATA. A. Rigalli, A. Beinlich, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

Es conocida la compatibilidad del MFP con las sales de calcio, deducida del hecho que dicha asociación no afecta la fluoruria subsiguiente. El objetivo de este trabajo es investigar si la mayor biodisponibilidad de flúor del MFP está determinada por la asociación con calcio. Se estudió en la rata el clearance intestinal in vivo de MFP y la hidrólisis in vitro del MFP en presencia de calcio ó L-fenilalanina (FALA, inhibidor específico de la fosfatasa alcalina). La hidrólisis del MFP in vitro por la fosfatasa alcalina intestinal a pH 9, fue significativamente menor en pesencia de calcio y fenilalanina (Control: Constante de hidrólisis ( $k_h$ ) =  $0,032 \pm 0,002 \text{ min}^{-1}$ ,  $\text{Ca}^{++} 50 \text{ mM}$ :  $k_h = 0,0025 \pm 0,0012 \text{ min}^{-1}$ ,  $P < 0,001$ . FALA:  $k_h = 0,011 \pm 0,0005 \text{ min}^{-1}$ ,  $n=4$ ,  $p < 0,001$ . La constante de hidrólisis del MFP en el duodeno aislado in situ ( $k'_h$ ) fue significativamente menor en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  ó FALA (Control:  $0,040 \pm 0,009 \text{ min}^{-1}$ , con  $\text{Ca}^{++} 50 \text{ mM}$ :  $k'_h = 0,012 \pm 0,011$ , con FALA:  $k'_h = 0,011 \pm 0,011 \text{ min}^{-1}$ . El Clearance de MFP (C) en la luz intestinal aumentó por la presencia de calcio y fue inhibido por FALA, (Control:  $C = 0,046 \pm 0,006 \text{ min}^{-1}$ ; con  $\text{Ca}^{++} 50 \text{ mM}$ :  $C = 0,054 \pm 0,0052 \text{ min}^{-1}$ ; con FALA:  $C = 0,034 \pm 0,0041 \text{ min}^{-1}$ ,  $n=5$ ,  $P < 0,001$ . La concentración máxima de fluoruro en la luz intestinal fue mayor en la ausencia de calcio que con FALA y Ca (Control:  $44,56 \pm 8,5 \text{ mM}$ ; con Ca  $50 \text{ mM}$ :  $16,11 \pm 1,02 \text{ mM}$ , con FALA:  $13,65 \pm 3,87 \text{ mM}$ ,  $n=5$ ,  $p < 0,01$ ). Conclusiones: El  $\text{Ca}^{++}$  aumenta la biodisponibilidad de flúor de MFP porque inhibe la fosfatasa alcalina intestinal y permite (por mecanismo aún desconocido) la absorción intestinal de MFP sin hidrólisis previa.

NIVELES PLASMÁTICOS DE  $\alpha_2$ -MACROGLOBULINA ( $\alpha_2\text{M}$ ) Y C3 EN EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON MFP. L. Pera, A. Rigalli, R.C. Puche, M. Morosano, A. Masoni, R. Bocanera, R. Tozzini. Laboratorio de Biología Ósea y Cátedra de Ginecología. Facultad de Medicina, Rosario.

Después de una dosis oral de MFP, una fracción de la droga se liga irreversiblemente a  $\alpha_2\text{M}$  y C3. La unión del MFP a ambas proteínas disminuye su actividad biológica, la que se recupera al desaparecer de la circulación el MFP ligado a proteínas. El presente trabajo tiene como objetivo determinar si el tratamiento crónico con MFP, en ratas y seres humanos, afecta la actividad de estas proteínas. La actividad de  $\alpha_2\text{M}$  a las 24 horas de la dosis no discrepó de los valores basales. Tampoco se observaron modificaciones en la actividad durante 5 días consecutivos de tratamiento (basal:  $49 \pm 17$ , 1er. día  $58 \pm 14$ , 2° día  $42 \pm 10$ , 3° día  $33 \pm 6$ , 4° día  $42 \pm 9$ , ANOVA  $P > 0,05$ ). Se determinó la actividad de  $\alpha_2\text{M}$  y del complemento, en pacientes que recibieron  $10 \text{ mg}$  de Flúor como MFP y  $500 \text{ mg}$  de Calcio, diariamente, entre 2 y 22 meses. La actividad de la  $\alpha_2\text{M}$  no difirió con respecto al grupo control que recibió  $500 \text{ mg}$  de calcio (tratados:  $30 \pm 13 \text{ nmol/min}$ .  $5 \text{ ml}$  plasma,  $n=22$ ; controles  $27 \pm 110$ ,  $n=58$ ,  $p > 0,05$ ). El título hemolítico del plasma (número de  $\text{CH}_{50}$  en un ml de suero) de pacientes tratados no difirió del grupo control (tratados:  $47 \pm 24$ ,  $n=12$ , Controles:  $47 \pm 19$ ,  $n=21$ ,  $p > 0,05$ ). Conclusiones: En la rata, la administración de una dosis de MFP produce disminución transitoria de la actividad plasmática de  $\alpha_2\text{M}$ . No se observaron diferencias en dicha actividad al día siguiente de cada una de cinco dosis diarias consecutivas. En seres humanos

tratados crónicamente con MFP, no se observaron modificaciones en las actividades plasmáticas de ambas proteínas, medidas 12 horas después de la última dosis. El tratamiento crónico (o agudo), perturba sólo en forma transitoria la actividad de las proteínas mencionadas.

1997

HIPERFOSFATURIA DE LA RATA DIABÉTICA POR ALOXANO. RESISTENCIA A LA INSULINA. V. Di Loreto, M.C. Fernández, D. Caferra, R.C. Pucho, M.E. Locatto.

El objetivo del presente trabajo es estudiar los efectos de la insulina (I) sobre la reabsorción tubular de fosfato (P) en ratas crónicamente diabéticas. En ratas intactas se ha demostrado que la glucosa (G) y el P compiten por los mecanismos de reabsorción tubular. Como tanto el P como la I juegan un importante rol en el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, cabe preguntarse si es el déficit de I ó la sobrecarga de G, lo que condiciona la hiperfosfatemia de la rata diabética. Ratas aloxanizadas e hidratadas fueron cateterizadas, (vejiga y arteria y vena femoral), con el objeto de perfundirlas y obtener muestras de sangre y orina, en los que se midió P, G, e inulina; para calcular la filtración glomerular y las reabsorciones de P y G. Controles y diabéticos se perfundieron, durante una hora con solución isotónica de inulina adicionada de P 1,1 mM, pH 7,4, con el objeto de obtener datos basales. Se estudiaron los siguientes grupos durante 30 minutos de perfusión (adicionando la solución con): Diabéticos (2UI de insulina/ml), Controles (G 0.3 mM) y diabéticos (G 0,3 mM e I 2 ui/ml). La relación P transportado por los túbulos como función de la carga de glucosa resultó lineal para todos los grupos con un valor de R2 igual o superior a 0,88. La ecuación de regresión de las controles se diferenció significativamente de las diabéticas,  $[F=40, p<0.001]$ . No se observaron diferencias significativas entre C y D+I por un lado y D, C+G y D+G+I por el otro. Como en las condiciones experimentales las ratas diabéticas necesitaron dosis de insulina 25 veces superiores a los valores normales, concluimos que cualquiera sea el mecanismo involucrado la hiperfosfatemia de la rata aloxanizada puede coexistir con altos niveles de insulina y se corrige con la disminución de la sobrecarga de glucosa.

ESPECIES DE FLUOR PRESENTES EN HUESO DE RATAS TRATADAS CON MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO. L. Pera, A. Rigalli, R.C. Pucho. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. Rosario

Experimentos realizados en este laboratorio demostraron que el MFP tiene mayor biodisponibilidad de flúor que el NaF. El contenido de flúor óseo en animales tratados con MFP es mayor que en animales tratados con NaF a la misma dosis. El objetivo de este trabajo fue identificar las especies químicas que contienen flúor en el hueso de animales tratados con MFP. Se utilizaron tres grupos de ratas "m" hembras de 21 días: controles (n=3), tratadas con MFP [1 ml MFP 80 mM/día (n=4)] y tratadas con NaF [1 ml NaF 80 mM/día (n=4)]. Los animales se sacrificaron a los 30 días, se extrajeron sus fémures, uno de ellos se descalcificó con EDTA. En los extractos se determinó flúor iónico y total. En los animales tratados con MFP, el flúor total (mmol) en los extractos con EDTA fue significativamente mayor que el contenido de flúor iónico (mmol) (total:  $3,1\pm 0,2$ ; iónico:  $2,3\pm 0,2$ ,  $p<0,05$ ). Esta diferencia no se halló en el grupo tratado con NaF (total:  $3,2\pm 1,0$ , iónico:  $3,6\pm 1,7$ ;  $p>0,1$ ). Se cromatografiaron alícuotas de estos extractos en una columna de sephadex G50, calibrada para la determinación de peso molecular. Se determinó flúor iónico y total en cada fracción. En los eluidos correspondientes animales tratados con MFP el flúor iónico fue el 67% del flúor total. El peso molecular de la fracción de flúor no iónico fue 2200-2500 Daltons. No se encontró diferencias significativas entre el flúor iónico y el total en los eluidos de las muestras correspondientes a animales tratados con NaF. Conclusión: En hueso de animales tratados con MFP, además de flúor iónico, existe flúor ligado a péptidos de peso molecular 2200-2500 Daltons.

ABSORCIÓN GÁSTRICA DE MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO EN LA RATA. Efectos del pH y Calcio. Consumo de oxígeno por la mucosa gástrica. D. Ricci, A. Rigalli, R.C. Pucho. Laboratorio Biología Ósea. Facultad de Medicina. UNR

El fluoruro de sodio (NaF) y el Monofluorofosfato de sodio (MFP) son las sales de Flúor más utilizadas en el tratamiento de osteoporosis. Ambas sales tienen absorción gástrica; el NaF se absorbe como ácido fluorhídrico (HF), responsable de producir intolerancia gástrica. Concentraciones de fluoruro superiores a 10 mM producen disminución del consumo de oxígeno por la mucosa. El MFP tiene un pKa bajo determinando que a pH gástrico no pueda existir como ácido monofluorofosfórico. El Calcio disminuye la absorción de fluoruro y aumenta la de MFP en el intestino. No existe información si el calcio produce el mismo efecto sobre el MFP en estómago. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del pH y la presencia de calcio sobre la absorción gástrica de MFP, como así también el efecto del MFP sobre el consumo de oxígeno. Se realizaron experimentos de absorción gástrica en un modelo experimental de estómago aislado de rata con concentraciones de MFP 80 mM a pH 7 y pH 5. Los experimentos a pH 7 se realizaron sin y con calcio (50 mM). La presencia de calcio y el pH no modificaron la cinética de desaparición de MFP del contenido gástrico. La misma se ajusta por la ecuación  $[MFP] = [MFP_0]e^{-k \cdot t}$  donde  $[MFP]$ ,  $[MFP_0]$ , k y t son concentración de MFP a tiempo t, concentración inicial de MFP, constante de desaparición y tiempo, respectivamente. No se observaron diferencias en la constante de desaparición entre pH5,  $k = 0.0046 \pm 0.0002 \text{ min}^{-1}$ ; y pH=7,  $k = 0.0061 \pm 0.0030 \text{ min}^{-1}$ , n=4,  $p>0,05$  (datos media  $\pm$  desvío standard). La presencia de calcio no cambio la constante de desaparición de MFP de la luz gástrica,  $[Ca^{++}] = 0$ ,  $k = 0.0061 \pm 0.0030 \text{ min}^{-1}$ ,  $[Ca^{++}] = 50 \text{ mM}$ ,  $k = 0.0043 \pm 0.0011 \text{ min}^{-1}$ , n=4,  $p>0,05$  (datos medias  $\pm$  desvío standard). Los consumos de oxígeno (mmol O<sub>2</sub>/gramo tejido.min) fueron:  $[MFP] = 0 \text{ mM}$ :  $0,59\pm 0,24$ ;  $[MFP] = 10 \text{ mM}$ :  $0,84\pm 0,13$ ;  $[MFP] = 40 \text{ mM}$ :  $0,96\pm 0,23$ ;  $[MFP] = 2,11\pm 1,09$ . Conclusiones: 1) El cambio de pH y el calcio no modifican la cinética de absorción del MFP a nivel gástrico. 2) El Calcio no modifica la absorción gástrica de MFP.

1998

NUEVAS ESPECIES QUÍMICAS CON FLUOR EN HUESO DE RATAS TRATADAS CON MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO (MFP). L. Pera, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Ciencias Médicas. UNR. Rosario.

Experimentos realizados en este laboratorio demostraron que el flúor óseo total (FT) es mayor en ratas tratadas con MFP que en aquellas tratadas con dosis equimolares de fluoruro de sodio (NaF). La presencia de flúor ligado a péptido/s óseos, explica solo una parte de esta diferencia. El objetivo de este trabajo fue identificar otras especies químicas con flúor, en hueso de ratas tratadas con MFP, que expliquen la diferencia en el contenido de FT del hueso en los tratamientos con MFP y NaF. Se utilizaron tres grupos de ratas "m" hembras de 21 días, C: controles (n=4), A: tratadas con MFP 80 mmol/día (n=4) y B: tratadas con NaF 80 mmol/día (n=4). A los 30 días se sacrificaron, se separó el mineral óseo de la matriz con EDTA 0,5 M. Las soluciones conteniendo el mineral se cromatografiaron sobre Sephadex G50 y se determinó fluor iónico (F<sup>-</sup>), flúor ácido lábil (FAL) y FT en las fracciones eluidas. En las matrices óseas descalcificadas se determinó FAL y FT. Con el fin de investigar la presencia de compuestos volátiles con fluor, se realizó cromatografía gaseosa de las soluciones del mineral. Los contenidos de F<sup>-</sup>, FAL y FT en los eluidos de la columna de sephadex G50 (nmol de F/gramo hueso seco). F<sup>-</sup> (A: 5185±750; B: 5355± 815; NS); FAL (A: 6014±320; B: 5038±380, p<0,05); FT (A: 13923±890, B: 5906±780; p<0,05). La cromatografía sobre sephadex G50 permitió determinar que esta diferencia en el FT se debe a la presencia de flúor ligado a proteínas aún no caracterizadas, con pesos moleculares 15 - 60 KDa. No se encontraron diferencias significativas en FAL y FT en matriz ósea ni en los cromatogramas gaseosos entre los grupos A y B. Se concluye que la diferencia entre el contenido de fluor óseo de ratas tratadas con MFP y NaF se debe a compuestos con flúor ligado por enlaces resistente a los ácidos fuertes, de pesos moleculares comprendidos entre 15000 y 60000 Da. Esta fracción de significado aún desconocido explicaría la diferencia hallada en el FT óseo entre ambos tratamientos.

EFFECTO DEL FLUORURO SOBRE LA HOMEOSTASIS DEL FOSFATO EN LA RATA II. V. Di Loreto, H. Moreno, R.C. Puche, M.E. Locatto. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina de Rosario

En un trabajo anterior analizamos la influencia del fluoruro sobre la homeostasis del fosfato y encontramos que tanto la fosfatemia como la fosfatúria se ajustan a niveles más altos que los valores medios de los animales no tratados con fluoruro. Descartamos la participación de la PTH ya que el mismo fenómeno se repite en ratas paratiroidectomizadas. El objetivo del presente trabajo es analizar la contribución de los tejidos blandos y la participación renal como condicionantes del fenómeno observado (hiperfosfatúria e hiperfosfatemia). Participación renal. Con el objeto de analizar si existían modificaciones hemodinámicas renales, se realizaron clearances de inulina y p-aminohipurato, para estimar las tasas de filtración glomerular y de flujo plasmático renal, no encontrándose modificaciones significativas (Clearance Inulina Basal: 0.67±0.08 ml/min.100 g, posfluoruro: 0.65±0.07 (n=10) (P>0.05). Clearance de paminohipurato: Basal 2.62±0.28 ml/min. 100 g, posfluoruro: 2.64±0.20 (P>0.05). Tejidos blandos. Teniendo en cuenta la participación del fosfato en la vía glucolítica y la relevancia de esta vía en el glóbulo rojo, se analizaron los contenidos intra y extraglobular de P de los eritrocitos de ratas tratadas por vía oral con 20 µmoles de NaF/100 g de peso. Las determinaciones se efectuaron en estado basal y dos y tres horas postfluoruro. Las variaciones del fosfato intraglobular repercutieron en el fósforo plasmático. Expresados como incrementos sobre el nivel basal, los resultados fueron: ΔP intraglobular (mg P/100 ml): 2<sup>a</sup>. Hora: -2.01±2.14, 3<sup>a</sup>. Hora: 0.77±1.77, ΔP extraglobular 2<sup>a</sup>. Hora: 2.07±0.65, 3<sup>a</sup>. Hora: 2.88±0.70. Con el objeto de descartar la influencia del fluoruro sobre la actividad de la insulina endógena, se repitió el experimento suministrando a los animales 2 UI/100 g. Los resultados obtenidos fueron similares. Estas observaciones se confirmaron in vitro con incubados de glóbulos rojos con y sin fluoruro (1 mM) en el medio. Los resultados ΔP intraglobular (mg P/100 ml): 2<sup>a</sup>. Hora: -3.7, 3<sup>a</sup>. Hora: -3.30, ΔP extraglobular 2<sup>a</sup>. Hora: 0.64, 3<sup>a</sup>. Hora: 0.96. Conclusiones: La adición de fluoruro interfiere con la acción de la insulina impidiendo la utilización del fosfato por los tejidos blandos. El fluoruro, no modifica el manejo renal de fosfato.

FACTORES HUMORALES ASOCIADOS AL CARCINOMA PULMONAR MURINO P07. M. Parma, C. García, M. Diament, S. Klein, E. Piccinni, N. Mondelo. Departamento de Farmacología Experimental, Gador S.A. Bs.As. Argentina. Área Investigación, Instituto de Oncología, A. Roffo

Previamente, habíamos descrito el comportamiento de Olpadronato en un modelo murino de hipercalcemia inducida por el adenocarcinoma pulmonar P07 (AAOMM, 1997). En el presente estudio, se analizaron los factores humorales asociados con los síndromes paraneoplásicos propios de este tumor. Fragmentos del tumor P07 fueron implantados en ratones hembras BALB/c. En 3 ensayos independientes, pudo confirmarse el desarrollo progresivo de leucocitosis (hasta valores máximos de 122.000 /mm<sup>3</sup>), hipercalcemia (hasta un máximo de 2,35 mM de calcio iónico) y caquexia. La fosfatasa alcalina, considerada habitualmente un marcador de actividad osteoblástica, se redujo en un 50 % a los 28 días del implante. La presencia de GM-CSF en sobrenadantes de cultivos de este tumor justifica la leucocitosis. La hipercalcemia se atribuye a las altas concentraciones plasmáticas de PTHrP (11,0 vs 0,9 pmol/l en ratones controles) con una fuerte correlación entre éstas y los niveles de calcio iónico en sangre entera (r: 0.98). Es bien conocido el efecto dual de PTHrP en hueso y riñón. En el modelo animal presentado la acción ósea se refleja en la severa pérdida de hueso trabecular (-22 %) en la región distal del fémur evaluada por pQCT. Los cambios bioquímicos en este modelo sugieren la disociación entre reabsorción y formación ósea. Otros autores describieron esta disociación en pacientes con HHM, basándose en estudios histomorfométricos. En animales, los resultados han sido más controversiales y no ha podido atribuirse este desacople a la sola presencia de PTHrP. Indetectables niveles de TNFα en plasma o sobrenadantes de cultivos, no nos permitieron asociar esta citoquina con la disminución de la formación ósea y la caquexia. Concluimos que la hipercalcemia y leucocitosis observada en portadores de P07 puede deberse en gran parte a la producción de PTHrP y GM-CSF. Seguiremos investigando la presencia de otros factores humorales que puedan justificar la caquexia y la afectación de la formación ósea.

EFFECTO DEL CALCIO SOBRE LA FOSFATASA ALCALINA PURIFICADA DE LA MUCOSA INTESTINAL DE LA RATA. A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario.

El monofluorofosfato de sodio (MFP) se administra asociado con calcio en el tratamiento de la osteoporosis. El MFP es hidrolizado a fluoruro y fosfato en la luz del duodeno por la fosfatasa alcalina. Experimentos realizados in vivo demostraron que la presencia de calcio en el duodeno, en concentraciones comparables a las que se encontrarían después de la ingesta de un comprimido de MFP-calcio, la actividad MFPásica está significativamente disminuida en el duodeno. Esta inhibición de la actividad MFPásica por el calcio, fue demostrada in vitro con extractos crudos de mucosa intestinal. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del calcio sobre la fosfatasa alcalina purificada de la mucosa intestinal de rata, utilizando pnitrofenilfosfato (pNFF) como sustrato. Se investigó el efecto del calcio (50 mM) sobre la  $V_{max}$  (nmol pNFF/seg.L) y el  $K_m$  (mM) de la fosfatasa alcalina intestinal.  $V_{max}$ , sin calcio=  $35 \pm 3$ ; con calcio  $18 \pm 3$ ,  $n=31$ ,  $p < 0,001$ ,  $K_m$  sin calcio=  $5,0 \pm 1,4$ ,  $n=32$ ; con Calcio=  $1,9 \pm 1,0$ ,  $p < 0,05$ ,  $n=31$ . Se determinó la actividad de fósfatasa alcalina en alícuotas de las muestras obtenidas en cada paso de purificación: A: extracto crudo (factor de purificación, FP= 1), B: extracción con butanol (FP=3,6), C: precipitación con acetona (FP=6), D: hidrólisis con tripsina y cromatografía por Sephadex G100 (FP=32), E: cromatografía sobre DEAE celulosa con gradiente de NaCl (FP=58,7). Los porcentajes de inhibición en presencia de calcio (50 mM) fueron significativamente diferentes de cero y no discreparon entre las etapas de purificación: (A=  $24,4 \pm 12,1\%$ ; B=  $33,7 \pm 5,6\%$ ; C=  $31,7 \pm 11,8\%$ ; D=  $24,6 \pm 12,3\%$  y E=  $10,3 \pm 15,6\%$ , NS  $p > 0,05$  ANOVA. Persistió la inhibición al eliminar el calcio del medio de incubación por ultrafiltración y lavado con buffer TrisClH pH 8,3 MgCl<sub>2</sub> mM. Inhibición en presencia de calcio =  $19,6 \pm 2,1\%$  respecto del control sin calcio. Al eliminar el calcio:  $20,3 \pm 5$   $p > 0,05$ . Estos resultados indican: 1) El calcio inhibe de manera directa la fosfatasa alcalina de la mucosa duodenal de la rata. 2) El efecto no se debe a una interacción entre el calcio y el MFP, previa a la acción enzimática, 3) La inhibición es irreversible y no ocurre por competencia con Magnesio. 4) El modelo teórico de inhibición anticompetitiva es compatible con los resultados observados.

OSTEOCALCINA (OC) FOSFATASA ALCALINA: MODIFICACIONES DURANTE EL DESARROLLO DEL ESQUELETO. S. Feldman, R. Gordón, L. Sarrió, R.C. Puche. Cátedra de Química Biológica, Fac. Cs. Médicas de la Univ. Nac. Rosario. Rosario.

La concentración sérica de OC, proteína de bajo peso molecular producida por los osteoblastos y secretada a la matriz ósea se ha utilizado como marcador de la formación ósea. Su rol fisiológico no ha sido del todo definido. Los objetivos de este trabajo fueron establecer un método de medición de OC de la matriz ósea de ratas y analizar las modificaciones de la concentración de esta proteína durante el crecimiento de las mismas. Se obtuvo polvo de hueso de fémures desengrasados y desmedulados, molidos en nitrógeno líquido. El polvo fue lavado con bufferes en presencia de inhibidores de proteasas. La OC se extrajo con ácido fórmico 15% que después de centrifugado fue neutralizado. Las muestras obtenidas se analizaron mediante enzimoimmunoensayo específico por competencia desarrollado a tal efecto con anticuerpo monoclonal que reconocía la región N-terminal de la OC (NH<sub>2</sub>YLNGLGAPAPYDPLEPHRC-COOH). La concentración de OC por gramo de hueso fueron significativamente mayores en ratas jóvenes (3 semanas de edad: 24 mcgr/g de polvo de hueso; 13 semanas de edad: 11 mcgr/ g). Los niveles de (actividad aparente de) fosfatasa alcalina ósea (bALP), marcadora temprana de los estadios de diferenciación osteoblástica disminuye de manera exponencial conforme progresa la edad (3 semanas: 262 UI/g, 13 semanas: 42 UI/g. Los niveles de osteocalcina y de actividad de la fosfatasa alcalina se modifican en paralelo a lo largo del desarrollo y en forma inversa al grado de mineralización observado mediante el examen histológico.

EFFECTO DE LA GANGLIECTOMÍA CERVICAL SUPERIOR SOBRE EL CONTENIDO MINERAL Y LA DENSIDAD ÓSEA DE LA MANDÍBULA DE LA RATA. M. Ladizesky, R. Cutrera, V. Boggio, C. Mautalen, D.I Cardinali. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. UBA. Buenos Aires.

El metabolismo óseo depende fundamentalmente de los osteoblastos y osteoclastos. Estas células juegan un rol básico en la síntesis y degradación del tejido osteoide y su subsecuente mineralización y desmineralización. Estos procesos están bajo la influencia de varios factores sistémicos y locales (auto-paracrinos). El sistema nervioso autónomo es uno de ellos. Para valorar el efecto de la gangliectomía cervical superior (Gx) sobre el crecimiento, el contenido mineral y la densidad mineral de las mandíbulas, ratas hembras de 21 días fueron hemigangliectomizadas (HGx), y luego de 15 ó 30 días, sacrificadas. Las hemimandíbulas fueron disecadas y pesadas. Se evaluó el peso (x 100g peso corporal), el contenido mineral (BMC) y la densidad mineral (BMD) óseas utilizando un densitómetro por doble haz de rayos X (Lunar Radiation Corp.) con un programa informático adaptado para pequeños animales. Treinta días post-HGx, se encontró un incremento significativo en el peso de las hemimandíbulas ipsilaterales a las HGx, comparado a las controles contralaterales ( $t = 3,256$ ,  $p < 0,001$ . (Test Student apareado). Treinta días post-HGx, el BMC fue significativamente menor en las hemimandíbulas ipsilaterales a la HGx ( $X \pm ES$ ,  $0,364 \pm 0,046$ gr vs.  $0,432 \pm 0,055$  gr,  $t = 3,607$ ,  $p < 0,001$ ). El BIVID fue también significativamente menor en las hemimandíbulas ipsilaterales a la HGx, 30 días post-HGx ( $0,117 \pm 0,013$  gr/cm<sup>2</sup>,  $t = 3,950$ ,  $p < 0,001$ ). Los resultados indican que una simpatectomía regional causa alteraciones cualitativas ya sea en el modelamiento así como en el remodelamiento óseo, conduciendo a un incremento en la reabsorción.

EFFECTO DE LA EDAD Y DEL GENOTIPO SOBRE EL CONTENIDO MINERAL FEMORAL EN RATONES CBI. A. Naidich, M.T. Font, L. Hinrichsen. Instituto de Genética Experimental, Fac. Cs. Médicas, U.N.R. Rosario.

Aún cuando se sabe que la tasa de formación del esqueleto está bajo control genético, es poco lo que se conoce sobre que relación que existe entre el tamaño del esqueleto y su composición mineral. En este trabajo analizamos las características del mineral del fémur en diferentes edades, en líneas de ratones que presentan variabilidad en la morfometría femoral por efecto de la selección. Se utilizaron 10 machos y 10 hembras de las líneas CBI+, CBI-, CBI/L, CBI/C y CBI, que se sacrificaron a los 21, 42, 63 y 120 días de edad. Se extirparon y disecaron ambos fémures y se midió su longitud con un calibre. El fémur derecho se deshidrató a  $96\pm 4^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante y después de determinar su peso seco en una balanza de precisión, se disolvió en una solución clorhídrica. Los contenidos de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  se midieron en una alícuota de esa solución por espectrofotometría de absorción atómica mientras que el P se estimó con un método fotocolorimétrico. Los resultados se expresaron en función del peso del fémur ( $\text{Ca}_r$ ,  $\text{Mg}_r$  y  $\text{P}_r$ ) y se calcularon también las relaciones molares  $\text{Ca/P}$  y  $\text{Ca/Mg}$ . Las diferencias entre grupos se analizaron con un ANOVA o con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, según fuera necesario. Las líneas difirieron significativamente en longitud y peso femoral en el lapso de edades estudiado ( $p < 0.001$ ).  $\text{Ca}_r$ ,  $\text{Mg}_r$  y las relaciones  $\text{Ca/P}$  y  $\text{Ca/Mg}$  mostraron diferencias significativas por efecto de genotipo y edad, en ambos sexos ( $p < 0.001$ ). En general,  $\text{Ca}_r$  aumentó rápidamente entre los 21 y 42 días de edad, alcanzando a los 120 días valores dobles a los iniciales ( $p < 0.01$ ), la línea CBI/L presentó siempre los  $\text{Ca}_r$  más bajos. El aumento de  $\text{Mg}_r$ , en función de la edad, aunque significativo, fue pequeño; CBI- tuvo el  $\text{Mg}_r$  más alto. En P, no se observó efecto de genotipo ( $p > 0.05$ ) pero sí efecto de edad ( $p < 0.001$ ), sus valores aumentaron hasta los 63 días para disminuir a los 120 días de edad. Las líneas sólo difirieron en la relación  $\text{Ca/P}$  a los 42 días ( $p < 0.01$ ), mientras que la relación  $\text{Ca/Mg}$  mostró efecto de genotipo en todo el lapso analizado ( $p < 0.01$ ). Los resultados sugieren que el contenido mineral cuali-cuantitativo de un hueso largo en animales en crecimiento, hasta alcanzar la edad de madurez ósea, es independiente de los factores que regulan el tamaño (longitud y peso) del hueso: los genotipos con distinto tamaño (CBI+ vs CBI-) mostraron diferencias en las relaciones  $\text{Ca/P}$  y  $\text{Ca/Mg}$ , mientras que en los genotipos CBI/C y CBI/L (que difieren en peso pero no en longitud femoral) tuvieron  $\text{Ca}_r$  significativamente distintos.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE DL-BUTIONINA-S,RSULFOXIMINA, ACETOMINOFENO Y MENADIONA SOBRE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO Y PARÁMETROS ASOCIADOS. A.M. Marchionatti, A. Alisio, G. Díaz de Barboza, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba.

DL-butionina-S, R-sulfoximina (BSO), acetaminofeno (ACF) y menadiona (MEN) son drogas utilizadas con distintos fines fármaco lógicos, pero empleadas en dosis altas producen «stress oxidativo» por diferentes mecanismos. BSO inhibe la  $\gamma$ -glutamil cisteína sintetasa, enzima clave en la síntesis de GSH; ACF por medio de su metabolito activo produce perturbación en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  secundaria a la depleción de glutatión (GSH); MEN es una quinona sustrato de flavoenzimas que por una reducción origina una semiquinona que consume el GSH. En todos los casos se afectan los grupos tiólicos de las proteínas produciendo arilación u oxidación. En este trabajo se planteó como objetivo estudiar comparativamente el efecto de BSO, ACF y MEN en pollos con un adecuado «status» de vitamina D sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  y variables asociadas. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas divididos en 4 grupos: 1) controles, 2) tratados con BSO, 3) tratados con ACF y 4) tratados con MEN. La absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  se estudió por la técnica del asa intestinal ligada «*in situ*», la concentración de GSH intestinal por método enzimático, la actividad de fosfatasa alcalina (FA), sacarasa (SAC),  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ GT) y contenido de grupos carbonilos por métodos espectrofotométricos. Los resultados indican que tanto BSO como MEN deplecionaron el GSH intestinal lo que se correlacionó con la disminución en la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$ , efecto que se revirtió con el agregado de monoéster de GSH al lumen de absorción intestinal. La actividad de FA también se redujo en función de los tiempos y dosis de las drogas administradas y el contenido de carbonilos aumentó significativamente con los tratamientos. En cambio, con la inyección de ACF no se modificó la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  ni los niveles de GSH intestinal, mientras que se disminuyó la actividad de FA y SAC. La actividad de  $\gamma$ GT permaneció *inalterada* con los distintos tratamientos. Si bien es conocido que estas tres drogas producen «stress oxidativo», los efectos que ellas producen sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  y variables asociadas son ocasionados por mecanismos diferentes. BSO y MEN inhiben el transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  y la actividad de FA mediante depleción del GSH intestinal. ACF no afecta la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  pero disminuye las actividades enzimáticas de FA y SAC por un mecanismo diferente aún no dilucidado.

2000

LA MENADIONA ALTERA LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO Y VARIABLES ASOCIADAS MEDIANTE PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES HIDROXILO. N. Tolosa de Talamoni, A. Marchionatti, A. Alisio, G. Díaz de Barboza. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Introducción: En un trabajo previo se demostró que la inyección i.p. de menadiona (MEN) a pollos normales produce disminución de la absorción intestinal de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y de la actividad de fosfatasa alcalina intestinal (FAI). Este trabajo tiene como objeto conocer si las moléculas reactivas derivadas del oxígeno podrían estar involucradas produciendo stress oxidativo el cual afectaría las proteínas relacionadas con el transporte del catión. Material y Métodos: Se usaron pollos Cobb Harding de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en 2 grupos: 1) controles, 2) tratados a diferentes tiempos con 2,5  $\mu\text{moles}$  de MEN/kg de peso. La absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  se estudió mediante la técnica del asa intestinal ligada *in situ* utilizando  $^{45}\text{Ca}$  como trazador. La actividad de FAI y el contenido de grupos carbonilo, expresión de la oxidación de proteínas, se midieron con técnicas espectrofotométricas. Los radicales libres hidroxilo se determinaron por espectrometría de resonancia de espín (ESR). El contenido de glutatión (GSH) se midió por método enzimático. Resultados: MEN produjo en 30 min disminución de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$ , efecto que se correlacionó con disminución del contenido de GSH intestinal e incremento del contenido de grupos carbonilo. La actividad de FAI también disminuyó, permaneciendo

esta inhibición por varias horas y normalizándose 9 h. después de la inyección. Tanto la inhibición del transporte como la de la actividad de FAI se revirtieron completamente con el añadido de monoéster de GSH al lumen intestinal. Los espectros de ESR muestran que la incubación de enterocitos con MEN produjo en 15 min. Aparición de radicales libres hidroxilo. Conclusiones: MEN afecta la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  y la actividad de FAI por desencadenamiento de stress oxidativo. MEN produce depleción de GSH intestinal, generándose la producción de radicales libres hidroxilo los cuales oxidan a las proteínas que participan en la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  y presumiblemente también a la FAI, cuya función en relación a la absorción del catión aún no está bien dilucidada.

**EVIDENCIA FUNCIONAL Y MOLECULAR SOBRE LA EXISTENCIA DE CANALES SOC EN OSTEÓBLASTOS DE RATA: MODULACIÓN POR  $1\alpha, 25\text{-DIHIDROXIVITAMINA D}_3$ .** D. C. Baldi, G. Vazquez, R. Boland. Laboratorio de Química Biológica, Dpto. de Biología; Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

En osteoblastos  $1\alpha, 25\text{-dihidroxi-vitamina-D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] modula la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular mediante un mecanismo rápido que implica activación de sistemas de señalización, entre ellos fosfolipasa C (PLC) promoviendo la generación rápida de 1, 4, 5-inositol trisfosfato ( $\text{IP}_3$ ) y liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos internos. Simultáneamente, el esteroide promueve el flujo del catión desde el medio extracelular a través de canales voltaje-dependientes (VDCC). En varios tipos celulares la depleción de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos internos actúa como señal para la activación de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  denominados SOC. En este trabajo presentamos estudios funcionales y moleculares tendientes a evaluar si canales SOC contribuyen al proceso de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en osteoblastos. Se monitorearon fluorimétricamente los cambios en los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) en osteoblastos de rata cargados con fura-2. La estimulación de las células con  $10^{-8}$  M  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en medio libre de  $\text{Ca}^{2+}$  resultó en un incremento rápido y transiente en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , correlacionado temporalmente con la producción de  $\text{IP}_3$  inducida por el esteroide en estas células. La reactivación de  $\text{Ca}^{2+}$  al medio resultó en un incremento rápido y sostenido de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , evidenciando la existencia de un proceso de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  pre-activado por la movilización del catión de depósitos internos dependiente de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (flujo SOC). El flujo SOC estimulado por la hormona fue altamente permeable a  $\text{Mn}^{2+}$  e insensible a nifedipina, verapamil y  $\text{Gd}^{3+}$ , excluyendo la participación de canales VDCC y mecanosensibles en dicho proceso. Mediante RT-PCR se amplificaron fragmentos del 220 bp y 440 bp, cuya secuenciación mostró una homología superior al 90% con proteínas TRP, las que median el flujo SOC en células de mamífero. Estos resultados no sólo introducen un concepto novedoso en el mecanismo de regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  por  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en osteoblastos, sino que representan además la primera evidencia funcional y molecular de la existencia de canales SOC en estas células. En un contexto más amplio, el conocimiento de su estructura y función permitirá evaluar sus implicancias fisiopatológicas en la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  del osteoblasto.

**INTERACCIÓN DE HORMONAS CALCITRÓPICAS EN DUODENO DE RATA: EFECTOS RÁPIDOS DE CALCITRIOL, PTH Y  $17\beta\text{-ESTRADIOL}$ .** G. Picotto, A. Russo de Boland, R. Boland. Depto. Biología, Bioquímica y Farmacia. Univ. Nacional del Sur. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

Previamente hemos demostrado que calcitriol, PTH y  $17\beta\text{-estradiol}$  ( $\text{E}_2$ ) incrementan rápidamente el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  en células duodenales de rata, mediante la activación de los sistemas mensajeros intracelulares adenilil ciclasa y fosfolipasa C, regulando canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje. Además sugerimos la operación de canales operados por depósitos de calcio intracelulares (SOC) en la modulación del flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  inducido por  $\text{E}_2$ . En este trabajo se investigaron posibles efectos aditivos y/o sinérgicos de  $\text{E}_2$  y PTH con respecto al calcitriol, modulador clásico del transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  en duodeno, sobre los niveles intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) utilizando concentraciones hormonales que inducen respuestas máximas. La adición de calcitriol posterior a la elevación de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  causada por PTH, o el tratamiento inverso, no indujo cambios significativos adicionales en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . El tratamiento simultáneo con ambas hormonas no modificó la magnitud de respuesta individual en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . Sin embargo la adición de  $\text{E}_2$  posterior a la elevación de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  inducida por calcitriol o el tratamiento secuencial inverso, indujo aumentos adicionales del 63% y 58%, respectivamente. El tratamiento simultáneo no potenció el efecto de los esteroides agregados secuencialmente. En un medio libre de  $\text{Ca}^{2+}$ , la cantidad de catión liberada por  $\text{E}_2$  y PTH no es afectada por la liberación previa de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por calcitriol, sugiriendo que las diferencias observadas entre las hormonas esteroideas estarían asociadas a la acción de  $\text{E}_2$  sobre los mecanismos de flujo y no sobre su movilización desde depósitos internos. Por lo tanto, la acción del calcitriol y PTH involucraría vías comunes de transducción de la señal de  $\text{Ca}^{2+}$  mientras que la detección de efectos aditivos con  $\text{E}_2$  apoya la participación de canales SOC, como mecanismo alternativo para la acción del  $17\beta\text{-estradiol}$ .

**CLEARANCE PLASMÁTICO DEL COMPLEJO  $\alpha 2\text{-MACROGLOBULINA-MONOFUORFOSFATO}$  ( $\alpha 2\text{M-MFP}$ ) EN LA RATA.** A. Rigalli, L. Esteban, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina. Rosario, Santa Fe, Argentina

El complejo  $\alpha 2\text{M-MFP}$  se forma en plasma después de cada dosis de MFP. El complejo es reconocido por receptores scavenger presentes en la membrana de (entre otras) las células óseas y hepáticas, donde es degradado por proteólisis a péptidos con flúor ligado y finalmente a fluoruro. El complejo, los péptidos y el fluoruro coexisten en plasma de ratas y pacientes y explican la mayor biodisponibilidad de flúor del MFP respecto del fluoruro de sodio. El objetivo de este trabajo fue determinar las contribuciones del hígado y el plasma al catabolismo del complejo  $\alpha 2\text{M-MFP}$ . Se midió el clearance plasmático ( $k_e$ ) del complejo  $\alpha 2\text{M-MFP}$ . Veinte ratas hembra, línea IIM/FcM, sublínea "m", de  $200 \pm 21$  g recibieron 80  $\mu\text{moles}$  de MFP por vía oral. Después de haber alcanzado la concentración plasmática máxima, el complejo fue eliminado del plasma en los 15 minutos siguientes en una tasa ( $k_e$ ) de  $0.013 \pm 0.004 \text{ min}^{-1}$ . Después se anuló la circulación hepática (ligadura de vena porta y tronco celíaco) obteniéndose una tasa  $k_e = 0.011 \pm 0.005 \text{ min}^{-1}$ . Cuatro ratas que recibieron MFP como se indicara más arriba se sacrificaron una hora más tarde por exsanguinación. El plasma se incubó a  $37^\circ\text{C}$ . Durante las dos horas siguientes se midió desaparición del complejo  $\alpha 2\text{M-MFP}$ , obteniéndose una tasa de  $k = 0.0025 \pm 0.001 \text{ min}^{-1}$ . Se



concluye que el 15% de la depuración plasmática del complejo  $\alpha$ 2M-MFP es realizada por el hígado, el 19% por proteasas del suero y el remanente por otros tejidos.

2001

FOSFATASA ALCALINA ÓSEA EN DOS LÍNEAS DE RATONES CON DIFERENTE MASA ÓSEA MÁXIMA, Y EN LAS CRUZAS RECÍPROCAS. A. Naidich, L. Talamonti, E. van Brussel E, M.T. Font, L. Hinrichsen. Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.R. Rosario.

Los ratones CBI constituyen un excelente modelo para analizar los factores genéticos implicados en la determinación del fenotipo óseo, ya que por efecto de la selección se obtuvieron líneas con distinta conformación corporal y masa ósea máxima. En estudios previos demostramos que CBI+ (armónicamente grande) y CBI/L (longilínea) no diferían en longitud femoral pero sí en índice de espesor cortical y masa femoral. Puesto que la masa ósea está regulada por el balance entre la tasa de formación y la de resorción ósea, en este trabajo examinamos la actividad de fósfatasa alcalina ósea (ALPo) en extractos de tibia, ya que esta enzima es un producto de los osteoblastos y se correlaciona con las tasas de formación ósea. Ocho machos de las líneas CBI+ (+), CBI/L (L) y de las F1 recíprocas se sacrificaron a los 49 y 120 días de edad. Se registró el peso corporal (PC, g) al sacrificio, y se extirparon y disecaron ambos fémures y ambas tibias. Se midieron la longitud (LF, mm) y el peso seco (PF, mg) femoral, y se determinó el peso seco de la tibia (PT, mg) luego de incubada con una solución tamponada de Triton X-100 por 72 hs. En cada extracto se midió ALPo y concentración de proteínas; los niveles de ALPo se expresaron como mU/mg proteína o mU/mg PT. Las diferencias entre líneas se evaluaron con un ANOVA y la comparación entre pares de grupos se hizo con la prueba de Bonferroni; las diferencias se consideraron significativas si  $p < 0.05$ . Los genotipos mostraron diferencias en el mismo sentido, en ambas edades. Se observaron diferencias en PC, PF y PT ( $p < 0.001$ ) pero no en LF ( $p > 0.05$ ). Los pesos del fémur (media  $\pm$  ES) (120 días, +:  $1.4 \pm 0.03$ , L:  $1.8 \pm 0.02$ , F1:  $1.5 \pm 0.02$ ) y de la tibia (120 días, +:  $1.0 \pm 0.02$ , L:  $1.3 \pm 0.02$ , F1:  $1.2 \pm 0.02$ ) relativos al peso corporal mostraron una relación biomasa/esqueleto significativamente distinta ( $p < 0.01$ ). No se observaron diferencias en ALPo entre genotipos, en las dos edades analizadas ( $p > 0.05$ ); sin embargo, en las dos edades, los ratones L tuvieron ALPo promedio mayores que + y F1. La disminución de la actividad ALPo en función de la edad fue similar y significativa en los tres genotipos ( $p < 0.01$ ). Los resultados sugieren que las diferencias en masa ósea pico en CBI+, CBI/L y F1 no sería consecuencia de un potencial osteogénico distinto. Puesto que la masa ósea es un carácter multifactorial, otros aspectos de la formación y la reabsorción ósea deben estar implicados.

INTERRELACIÓN ENTRE EL ZINC (Zn) Y EL CALCIO (Ca) DE LA DIETA DURANTE EL CICLO REPRODUCTIVO DE LA RATA Y DURANTE EL CRECIMIENTO HASTA EL DESTETE DE LAS CRIAS. S. Zeni, A. Weisstaub, P. Ronayne de Ferrer P, M.L. de Portela. Fac. de Farm. Y Bioquímica y Sec. Osteopatías Médicas - Hospital de Clínicas, UBA

La deficiencia de Ca de la dieta y el estado nutricional del Zn, durante la preñez y lactancia, fue estudiado en ratas Wistar. Los animales se dividieron en dos grupos alimentados durante todo el estudio con una dieta conteniendo un porcentaje normal (NCa: 0.6g%) o deficiente en Ca (DCa: 0.2g%), manteniendo el resto de los nutrientes constante: 20g% de proteínas, 0.6g% de Fósforo (P) y 3.5mg% de Zn. Se determinaron: a) en las madres al inicio de la preñez y al destete: Zn en sangre entera, densidad mineral ósea (DMO, por DXA) en fémur y su contenido en Ca, P y Zn; b) en las crías el contenido corporal (CC) de Ca, P y Zn al nacimiento y al destete. Ca y Zn se determinaron por absorción atómica y P colorimétricamente.

Resultados	(media $\pm$ ES):	Madres:	Inicialmente	Destete
Zn en sangre (ug/dl)	NCa		470 $\pm$ 23	373 $\pm$ 37
	DCa		470 $\pm$ 23	1290 $\pm$ 202*, **
Ca fémur (mg/100mg)	NCa		22.7 $\pm$ 0.5	21.4 $\pm$ 0.3
	DCa		22.7 $\pm$ 0.5	19.2 $\pm$ 0.4*, **
Zn fémur (ug/100mg)	NCa		24.3 $\pm$ 1.1	24.1 $\pm$ 0.3
	DCa		24.3 $\pm$ 1.1	30.2 $\pm$ 0.9*, **
DMO fémur (mg/cm <sup>2</sup> )	NCa		299 $\pm$ 6	270 $\pm$ 8*
	DCa		298 $\pm$ 7	260 $\pm$ 9*, **

(\*):  $p < 0.05$  respecto del valor inicial, (\*\*):  $p < 0.05$  respecto de la NCa. El P en fémur no presentó cambios significativos entre el inicio y el destete. Las crías, al nacimiento, no presentaron diferencias entre el CC de Ca y Zn entre las dos dietas utilizadas. Sin embargo, al destete se observó en las DCa una disminución significativa en el CCCa ( $510 \pm 17$  vs.  $745 \pm 15$  mg/100g rata) y en el CCP ( $441 \pm 9$  vs.  $639 \pm 10$  mg) y un aumento significativo en el CCZn ( $2.4 \pm 0.1$  vs.  $2.8 \pm 0.1$ ) ( $p < 0.05$ ). Conclusiones: En las crías existiría una diferente utilización del Zn, Ca y P en la vida intrauterina y el período de lactancia. En las madres, la deficiencia de Ca induciría una pérdida de Ca afectando la cantidad de Ca en hueso, pero a su vez produciría una sustitución parcial del Zn por Ca (aumento de la relación Zn/Ca) y una disminución de la relación Ca/P, afectando así la calidad ósea. Este trabajo es parte de la Tesis de A. Weisstaub. Subsidio AB26 y TB060, UBA. PIP

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN CALCIO-FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL DE LA RATA Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA. A. Rigalli, L. Brun, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario.

La fósfatasa alcalina (PA) es una enzima presente en el intestino que participa en el proceso de absorción del monofluorofosfato (MFP) al producir su hidrólisis a fluoruro y fósforo. Trabajos previos realizados en nuestro laboratorio demostraron que el Calcio (Ca) en concentración 50 mM produce inhibición anticompetitiva de la enzima, tanto con el MFP como con p-nitrofenilfosfato (pNFF) como sustratos. El objetivo de este trabajo fue definir la interacción Ca-PA :determinar el número de sitios de fijación (n) de calcio por molécula de enzima, su

constante de afinidad (k) y la relación de los mismos con la actividad enzimática. Se realizaron incubaciones de cantidades constantes de PA purificada del intestino de la rata, con diferentes concentraciones de calcio  $[Ca] = 0 - 100$  mM en presencia de  $^{45}Ca$ . Utilizando la técnica de ultrafiltración con membranas de límite de filtración 30 kDa se determinó el calcio libre y ligado a la PA. Con el procedimiento de Scatchard se caracterizó el tipo de interacción entre el catión y la enzima. Con concentraciones de Ca menores a 10 mM se obtuvo  $n = 8$  y  $K = 18$  mM<sup>-1</sup>, ajustándose a un modelo de "n" sitios independientes de igual afinidad. Con [Ca] mayor a 10 mM el proceso no se ajusta al modelo mencionado. En dos experimentos aparte se determinó actividad de fosfatasa alcalina: frente al pNFF y en geles de poliacrilamida utilizando el mismo rango de concentraciones de Calcio que en el experimento anterior. Se correlacionó la actividad de fosfatasa alcalina frente al pNFF con  $[Ca] < 10$  mM:  $r = 0,999$  y con  $[Ca] > 10$  mM:  $r = -0,945$ . La actividad medida en gel de poliacrilamida mostró resultados similares a los obtenidos con pNFF en ensayos convencionales  $[Ca] < 10$  mM:  $r = 0,858$  y  $[Ca] > 10$  mM:  $r = -0,948$ . Se concluye que el calcio interacciona con fosfatasa alcalina de dos maneras diferentes. A concentraciones de calcio menores a 10 mM, el calcio se liga siguiendo un modelo reversible con sitios de igual afinidad, produciendo aumento de la actividad enzimática. Con concentraciones de calcio mayores a 10 mM la interacción no es compatible con un modelo reversible y produce disminución de la actividad enzimática.

LOS RADICALES LIBRES HIDROXILO-LIBERADOS POR LA INYECCIÓN DE MENADIONA INHIBEN LA ACTIVIDAD DE LA BOMBA DE CALCIO INTESTINAL. N.G. Tolosa de Talamoni, A.M. Marchionatti, V.C. Centeno, G.E. Díaz de Barboza, A.E. Alisio. Laboratorio de Metabolismo Fósforocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: En un trabajo previo se demostró que la inyección i.p. de Menadiona (MEN) a pollos normales produce inhibición de la absorción intestinal de calcio ( $Ca^{2+}$ ). El presente trabajo tiene como objeto dilucidar el mecanismo por el cual MEN afecta el pasaje transcelular del catión por el intestino. Material y Métodos: Se usaron pollos Cobb Harding de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en dos grupos: 1) controles, 2) tratados a diferentes tiempos con 2,5  $\mu$ moles de MEN/kg de peso. La absorción intestinal de  $Ca^{2+}$  se estudió mediante la técnica del asa intestinal ligada *in situ* usando  $^{45}Ca$  como trazador. La actividad de Na-K-ATPasa y el contenido intestinal de grupos carbonilo se midieron con métodos espectrofotométricos. Los radicales libres hidroxilo se determinaron por espectrometría de resonancia de espín (ESR). El contenido de glutatión se determinó por método enzimático. La actividad de Ca-ATPasa se midió en estudios de transporte mediante la captación de  $^{45}Ca$  por vesículas de membrana basolateral de mucosa duodenal. Resultados: MEN produjo en 30 min. disminución de la absorción intestinal de  $Ca^{2+}$ , lo cual se acompañó de disminución del contenido de glutatión total e incremento del contenido de grupos carbonilos procedentes de proteínas. También en ese lapso se detectó que MEN desencadenó la formación de radicales libres hidroxilos. La actividad de Ca-ATPasa o bomba de  $Ca^{2+}$  disminuyó con la administración de MEN mientras que la actividad de Na-K-ATPasa permaneció inalterada. Conclusiones: MEN afecta la absorción intestinal de  $Ca^{2+}$  mediante desencadenamiento de stress oxidativo. Esta droga disminuye el GSH intracelular lo cual lleva a la producción de especies reactivas del oxígeno que oxidan a proteínas susceptibles entre las cuales se encuentra la Ca-ATPasa, que es la principal proteína involucrada en la salida del catión a través de la membrana basolateral del enterocito lo que explicaría el efecto inhibitorio de MEN sobre la absorción intestinal del catión.

LA DEFICIENCIA DIETARIA DE CALCIO AUMENTA LA ACTIVIDAD DE LOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA BAZO LATERAL DE ENTEROCITOS. V.A. Centeno, A.E. Alisio, N. Tolosa de Talamoni. Laboratorio de Metabolismo Fosforocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción. En la membrana basolateral (MBL) de la célula del epitelio intestinal se ubican dos sistemas de transporte responsables de la salida del  $Ca^{2+}$  del enterocito: la Ca-ATPasa o bomba de  $Ca^{2+}$  y el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$ . Trabajos previos de nuestro laboratorio demostraron que el status de vitamina D de pollos afecta la actividad del intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  de enterocitos aislados. La deficiencia de  $Ca^{2+}$  en la dieta de animales con adecuado suministro de vitamina D produce incremento de la síntesis endógena del  $1,25(OH)_2D_3$ , forma hormonal de la vitamina D. Por lo tanto el objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la dieta deficiente en  $Ca^{2+}$  sobre la actividad de ambos transportadores en vesículas de MBL de enterocitos y si este efecto se modifica según el grado de maduración de las células. Material y Métodos. El diseño experimental fue el siguiente: pollos a partir del primer día de vida se alimentaron con una dieta normal durante 20 días; luego se dividieron en 2 grupos: 1) dieta normal (1%  $Ca^{2+}$  y 2) dieta con bajo  $Ca^{2+}$  (0.1%  $Ca^{2+}$ ). Los animales se mantuvieron en estas dietas por 10 días y luego se sacrificaron. A partir de enterocitos con distinto grado de diferenciación celular se obtuvieron vesículas enriquecidas en MBL utilizando el método de Scalera y col. La actividad de los dos transportadores se determinó mediante estudios de captación de  $Ca^{2+}$  utilizando técnicas de filtración rápida y  $^{45}Ca$  como trazador. Resultados. Los animales se encontraban bien adaptados al bajo contenido de  $Ca^{2+}$  dietario puesto de manifiesto por la hipocalcemia, hipofosfatemia y elevados niveles de  $1,25(OH)_2D_3$  séricos. La actividad del intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  fue mayor en vesículas de MBL procedentes de pollos adaptados a la deficiencia dietaria de  $Ca^{2+}$  en comparación con la observada en el grupo control. Si bien la actividad de la bomba de  $Ca^{2+}$  alcanzó valores más altos en las MBL de células maduras del ápice, la dieta con bajo  $Ca^{2+}$  incrementó la actividad de este transportador en ambos tipos celulares. Conclusiones. Estos resultados indican que la deficiencia de  $Ca^{2+}$  en la dieta incrementa las actividades de la Ca-ATPasa y el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$ , de manera independiente del grado de maduración alcanzado por las células. Debido a que la actividad de ambos transportadores en animales D-deficientes es normalizada por una única dosis de  $1,25(OH)_2D_3$  es probable que los efectos observados por la deficiencia mineral sean mediados por el calcitriol cuya síntesis esta incrementada bajo tales condiciones dietarias.

MODIFICACIÓN DEL PESO MOLECULAR APARENTE DE LA FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL DE LA RATA POR SU UNIÓN AL CALCIO. L. Brun, A. Rigalli, R.C. Puche. Cátedra de Química Biológica. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

La biodisponibilidad del monofluorofosfato aumenta por coadministración con calcio. El calcio inhibe la fosfatasa alcalina y mantiene elevada la concentración de monofluorofosfato en la luz intestinal. El ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) se liga a la fosfatasa alcalina intestinal de la rata modificando su actividad. Cuando la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  es inferior a 10 mmol/litro, su presencia estimula la actividad de la enzima. Contrariamente, si la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  supera ese valor disminuye la actividad de la enzima, tanto la de la soluble como la de aquella ligada a membranas. La electroforesis en geles de poliacrilamida, de fosfatasa alcalina tratada con  $\text{Ca}^{++}$ , mostró una disminución de la actividad de la enzima en la región correspondiente a su peso molecular y de la cantidad de  $\text{Ca}^{++}$  radiactivo ligado. Estos resultados indicaron que la enzima ligada al  $\text{Ca}^{++}$  tendría una migración diferente de la enzima libre, compatible con una modificación del peso molecular de la enzima en presencia de altas concentraciones del catión. El objetivo de este trabajo fue determinar cambios en el peso molecular aparente de la enzima por su unión con  $\text{Ca}^{++}$ . Se realizaron dos tipos de experimentos en los que se utilizó una cantidad constante de fosfatasa alcalina altamente purificada. En un primer experimento se cromatografiaron 20 ml de la solución de enzima en presencia o en ausencia de  $[\text{Ca}^{++}]$  100 mM. Se utilizó una columna de Sephadex G 100 con la que se determinó el volumen de elución de la enzima. El volumen de elución hallado en ausencia de  $\text{Ca}^{++}$  fue  $6,2 \pm 0,4$  ml ( $n=3$ ), mientras que en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  descendió a  $5,1 \pm 0,2$  ml ( $n=3$ ),  $p < 0,05$ . En un segundo experimento se incubaron 50 ml de la solución de enzima con concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  1, 10 y 100 mM con agregado de una cantidad trazadora de  $^{45}\text{Ca}$ . Se realizó una electroforesis en gel de poliacrilamida al 7% con gel de dos densidades (resolución y "stacking"). Al finalizar la electroforesis se lavó el gel para eliminar el calcio radiactivo no ligado a proteínas y se determinó la radiactividad en ambas zonas del gel. El porcentaje de radioactividad en el gel de resolución fue 100, 37 y 13% para las concentraciones 1, 10 y 100 mM de calcio. En el "stacking" se halló la radiactividad restante, confirmando la disminución de la movilidad electroforética al aumentar la concentración de calcio. La disminución del volumen de elución en cromatografías de exclusión molecular y el aumento de radioactividad hallado en la fracción de "stacking" del gel, asociados con el aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$ , indican que el catión participa en el fenómeno de aumento del peso molecular aparente de la enzima (presumiblemente por agregación de monómeros).

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y DENSIDAD MINERAL DURANTE EL CRECIMIENTO Y SU RELACIÓN CON EL CONSUMO DE DIETAS DESEQUILIBRADAS: MODELO EXPERIMENTAL. C. Suarez, A. Ferreira Monteiro, P. Rodríguez, I. Vacas, S. Friedman, S. Zeni. Bioquímica General y Bucal, Fac. Odontología y Sec. Osteopatías Médicas -Hospital de Clínicas- Fac. de Medicina. UBA.

Entre las causas no genéticas que afectan el crecimiento, las nutricionales merecen especial atención. Una relación calórica Hidratos de Carbono - Lípidos (HC-LIP) 1:1 en la dieta es la adecuada. En Argentina el patrón alimentario se relaciona con el nivel socioeconómico: a menor nivel, mayor es la sustitución de lípidos por carbohidratos acompañado por una disminución en la ingesta de Ca. Los marcadores bioquímicos óseos siguen el patrón de velocidad de crecimiento, el cual a su vez es afectado por el consumo de dietas desequilibradas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la dinámica en el modelamiento y remodelamiento óseo que produce el consumo crónico de dietas desequilibradas durante el crecimiento mediante la determinación de un marcador de formación y uno de resorción ósea en suero, así como la densidad mineral en la tibia. Se utilizaron 65 ratas Wistar hembras al destete que fueron divididas en 7 grupos. Uno fue sacrificado al destete ( $T=0$ ) para valores basales. Los restantes recibieron una de las siguientes dietas experimentales cuyas únicas variables fueron la relación calórica HC-LIP (1:1, 2:1 ó 3:1) y el porcentaje de Ca (0,6% ó 0,3%). La mitad de los animales de cada grupo se sacrificó a las 2 semanas ( $T=2$ ) y la otra mitad a las 4 semanas ( $T=4$ ). Se evaluó densidad mineral ósea "ex vivo" por DXA (Lunar DPX). Se determinó: fosfatasa alcalina ósea (FAO:U/l) y crosslaps (CTX: Rat Crosslaps. Osteometer BioTech) séricos. Se evaluó el crecimiento mediante velocidad de ganancia de peso y talla. Los valores (media $\pm$ DS) a  $T=0$  fueron CTX:  $375 \pm 67^a$  y FAO:  $239 \pm 22^c$

	1:1		2:1		3:1	
	T=2	T=4	T=2	T=4	T=2	T=4
CTX 0,6% Ca	$362 \pm 41^a$	$219 \pm 116^a$	$92 \pm 16^b$	$172 \pm 112^b$	$282 \pm 80^a$	$310 \pm 148^a$
CTX 0,3% Ca	$301 \pm 114^a$	$138 \pm 73^b$	$167 \pm 115^b$	$99 \pm 33^b$	$187 \pm 90^b$	$299 \pm 117^a$
FAO 0,6% Ca	$154 \pm 79^a$	$53 \pm 13^b$	$140 \pm 55^a$	$65 \pm 20^b$	$90 \pm 34^b$	$58 \pm 19^b$
FAO 0,3% Ca	$181 \pm 72^a$	$101 \pm 45^a$	$214 \pm 72^c$	$131 \pm 21^a$	$125 \pm 32^a$	$60 \pm 7^b$

Superíndices diferentes indican medias estadísticamente diferentes:  $p < 0,005$ . La velocidad de ganancia de talla dependió del contenido de grasa de la dieta pero no del contenido de Ca. Los niveles de marcadores bioquímicos mostraron una correlación directa con la velocidad de ganancia de talla, mientras que la densidad mineral ósea dependió del contenido de Ca de la dieta pero no del contenido de grasa. Subsidiado por UBACYT O-017 y Osteometer Bio Tech.

2003

RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS ÓSEAS CON FLÚOR LIGADO Y EL MANTENIMIENTO DE LA MASA ÓSEA DE RATAS TRATADAS CON MONOFLUOROFOSFATO, DE SODIO (MFP). L. Pera, L. Brun, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UN Rosario.

Luego de una dosis de MFP, el plasma contiene fluoruro y flúor ligado a  $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2M$ ). La matriz ósea de las ratas tratadas con MFP contiene proteínas con flúor ligado que no se hallan como consecuencia del tratamiento con NaF. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre el metabolismo de las proteínas

con flúor ligado sobre el mantenimiento de la masa ósea de ratas tratadas con MFP, después de suspendido el tratamiento. Tres grupos de 8 ratas (IIM/FcM línea "m", de 21 días) recibieron por sonda gástrica 1 ml/día de las siguientes soluciones: (controles, C): agua; (NaF): NaF 80 mM y (MFP): 80 mM. A los 30 días se suspendió el tratamiento y se sacrificaron cuatro ratas de cada grupo. Los animales restantes se mantuvieron sin tratamiento los siguientes 30 días. Al final de este período se sacrificaron los animales restantes. Se obtuvieron los fémures de cada animal para estimar la masa ósea definida como: peso seco del fémurx100/peso corporal. Del otro fémur se extrajeron las proteínas no colágenas y se determinó el peso molecular de las proteínas con flúor por cromatografía de exclusión molecular. Las proteínas reactivas a un anticuerpo anti- $\alpha_2M$  se investigaron medio de Western Blot. La fluoremia se midió por microdestilación isotérmica. El tratamiento durante 30 días con MFP produjo aumento significativo de la masa ósea respecto de los controles (C:  $0.153 \pm 0.003$ ; MFP:  $0.191 \pm 0.003$ . ANOVA  $p < 0.01$ ). Al suspender el tratamiento con MFP la masa ósea se mantuvo por encima de los controles y no difirió del valor alcanzado a los 30 días (C:  $0.165 \pm 0.0025$ ; MFP:  $0.186 \pm 0.004$  ANOVA  $p < 0.05$ ). La masa ósea de los animales tratados con dosis equimolares de fluoruro de sodio, en cambio, se redujo a los valores controles. A los 30 días de tratamiento con MFP la matriz ósea de estas ratas contienen proteínas con flúor ligado de 394, 80 y 15 KDa de peso molecular que se metabolizan después de la suspensión del tratamiento. Se demuestra (por Western Blot) que la matriz contiene proteínas de 103, 295 y 563 Kda, reactivas a un anticuerpo policlonal anti- $\alpha_2M$ . Al suspender el tratamiento la concentración de las proteínas de mayor peso molecular decrece a favor de las de menor peso molecular. No se observaron modificaciones significativas de la fluoremia de los animales tratados con MFP (30 días:  $1.18 \pm 0.36 \mu M$ , 60 días:  $2.38 \pm 0.33$ ,  $p > 0.05$ ). Los resultados obtenidos permiten postular que el metabolismo de las proteínas no colágenas con flúor ligado, presentes en la matriz ósea de ratas tratadas con MFP produciría la liberación gradual, in situ, de fluoruro, que prolongaría el estímulo sobre las células óseas y mantendría la ganancia de masa ósea.

LA EXPRESIÓN DE LA  $Ca^{2+}$ -ATPasa Y DEL INTERCAMBIADOR  $Na^+/Ca^{2+}$  SE MODIFICA POR LA DEFICIENCIA DIETARIA DE CALCIO Y EL GRADO DE MADURACIÓN DEL ENTEROCITO. V.A. Centeno, N.G. Tolosa de Talamoni. Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

En condiciones de deficiencia de calcio en la dieta, el proceso de absorción intestinal de Ca aumenta; este mecanismo adaptativo es dependiente en parte del incremento en la síntesis del calcitriol o  $1,25(OH)_2D_3$ , el cual ejerce sus acciones vía unión a su receptor nuclear (VDR). En trabajos previos demostramos que la restricción dietaria de Ca incrementa la actividad de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa y el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  del enterocito y que este efecto varía según el grado de maduración de los enterocitos. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la deficiencia dietaria de calcio sobre la expresión de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa y el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  en enterocitos con distinto grado de maduración celular y su posible correlación con la expresión de VDR. Para ello se utilizaron pollos Cobb Harding, los cuales se alimentaron, durante 20 días con dieta normal; luego se dividieron en 2 grupos: 1) dieta normal (1% Ca) y 2) dieta con bajo  $Ca^{2+}$  (0.1 %Ca). Los animales se mantuvieron en estas dietas por 10 días y luego se sacrificaron. Se determinó los valores séricos de Ca, P y  $1,25(OH)_2D_3$ . Por Western blot se analizó la expresión de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa, el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  y el VDR utilizando anticuerpos monoclonales contra cada una de las proteínas. Los resultados obtenidos indicaron que la deficiencia dietaria mineral produjo hipocalcemia, hipofosfatemia e incremento de los valores séricos de  $1,25(OH)_2D_3$ . La expresión de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa incrementó por la dieta pobre en Ca tanto en células diferenciadas como en indiferenciadas. La deficiencia dietaria de Ca también aumentó la expresión del intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  siendo el efecto mayor en las células maduras del ápice. La expresión de VDR fue menor en las células maduras y la restricción dietaria disminuyó el número de unidades de receptor en ambos tipos celulares. Los efectos observados podrían ser mediados por el incremento en los niveles circulantes de calcitriol, el cual no actúa mediante el incremento del VDR, sino quizás estimulando la diferenciación de células más eficientes para la expresión de genes dependientes de vitamina D involucrados en la absorción activa de Ca.

2004

EXPRESIÓN Y LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE PROTEÍNAS LIGADORAS DE  $17\beta$ -ESTRADIOL EN LA LÍNEA CELULAR MUSCULAR ESQUELÉTICA C2C12. L.M. Milanesi, A. Russo de Boland, R.L. Boland. Laboratorio de Química Biológica. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

El mecanismo de acción clásico del  $17\beta$ -estradiol comprende la difusión del esteroide a través de la membrana plasmática, su ligado a un receptor intracelular, y la regulación de la expresión génica. También han sido reportados efectos rápidos del esteroide, independientes de la activación génica. También han sido reportados efectos rápidos del esteroide, independientes de la activación génica. Estas respuestas fueron caracterizadas en distintos tipos celulares y han sido vinculadas a la existencia de un posible receptor residente en la membrana plasmática. Sitios de ligado específicos y de alta afinidad han sido descriptos para membranas derivadas de tejido uterino y evidencias iniciales indican la presencia de estas proteínas en las líneas celulares epiteliales MCF-7, SHM y HT-29. Recientemente fue reportada la expresión de entidades receptoras de estrógenos en músculo esquelético bovino y humano e implicancias en el desarrollo y función del mismo debido al esteroide. Nuestro trabajo tiene como objetivo determinar la existencia y localización subcelular de proteínas ligadoras de  $17\beta$ -estradiol, inmunológicamente semejantes al receptor clásico de estradiol de mamíferos ( $ER\alpha$ ), en la línea muscular esquelética murina C2C12. Ensayos de competición a homogenados totales empleando  $[3H]17\beta$ -estradiol y un exceso de  $17\beta$ -estradiol demostraron la existencia de sitios de ligado específicos. La localización subcelular de los mismos fue predominantemente mitocondrial-microsomal además de su detección en los sitios clásicos para el  $ER\alpha$  (nuclear-citosólica). Los estudios inmunológicos, empleando anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra distintos dominios funcionales del  $ER\alpha$ , detectaron una

banda inmunoreactiva coincidente con el peso molecular del ER $\alpha$  con localización nuclear-citosólica y bandas adicionales de menor peso molecular con localización mitocondrial-microsomal. Las entidades inmunoreactivas detectadas fueron capaces de ligar la hormona en estudios de Ligand blot. Estos ensayos realizados en células no permeabilizadas revelaron una localización del estradiol en membrana plasmática. Los estudios de caracterización de estas proteínas ligadoras de estradiol y las vías de señalización desencadenadas por el esteroide en músculo esquelético aportarán información sobre los eventos moleculares que median la regulación de la estructura y función muscular, con implicancias en las alteraciones del crecimiento y contractilidad que se producen por la ausencia de estrógenos en mujeres menopáusicas.

#### EFFECTOS AGUDOS Y CRÓNICOS DE LA MENADIONA SOBRE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO Y LOS SISTEMAS ANTIOXIDANTES DEL INTESTINO. N.G. Tolosa de Talamoni, A.M. Marchionatti, G.E. Díaz de Barboza. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

En un trabajo previo nosotros demostramos que una sola inyección intraperitoneal de menadiona (MEN) disminuye la absorción intestinal de calcio debido a estrés oxidativo provocado en el intestino (J.of Nutritional Biochem. 14:466-472, 2003). El presente trabajo fue diseñado con el objeto de comparar los efectos agudos y crónicos de MEN sobre la absorción intestinal de calcio y defensas antioxidantes del intestino. Los animales experimentales fueron pollos de 4 semanas, los cuales fueron divididos en 2 grupos: 1) controles, 2) tratados i.p. con 0.7 mg of MEN/kg of peso (tratamiento agudo) o 0.7 mg/kg de peso 2 veces por día durante 5 días consecutivos (tratamiento crónico). La absorción intestinal de calcio se estudió por la técnica del asa intestinal aislada "in situ" utilizando <sup>45</sup>Ca como trazador, el glutatión (GSH) con una técnica enzimática, los radicales libres hidroxilo por espectrometría de resonancia de spin y las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) mediante técnicas espectrofotométricas. La absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> fue inhibida por el tratamiento agudo de MEN, lo cual se correlacionó con depleción de GSH intestinal, mientras que la absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> no se modificó con el tratamiento crónico. La inhibición de la absorción de Ca<sup>2+</sup> por el tratamiento agudo con MEN se observó dentro de los 30 minutos y permaneció hasta 9 hs. después. El tratamiento agudo también incrementó el contenido de grupos carbonilo y produjo una señal característica de la presencia de radicales libres hidroxilo. La actividades de SOD y CAT se inhibieron al cabo de una hora de tratamiento agudo, restaurándose las actividades a valores normales después de 15 hs. Por el contrario, las actividades SOD y CAT permanecieron inalteradas con el tratamiento crónico. Los datos sugieren que una sola dosis de MEN produce estrés oxidativo por depleción de GSH y aparición de radicales libres hidroxilo, los cuales podrían atacar a las proteínas del enterocito involucradas en el transporte transcelular de calcio. Sin embargo, la administración crónica de MEN no altera la absorción intestinal de calcio, quizás como resultado de una adaptación de los sistemas antioxidantes frente a esta agresión química.

#### INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE CALCIO DE LA DIETA MATERNA SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE LAS CRIAS AL NACIMIENTO Y AL DESTETE, EN RATAS. A. Weisstaub, P. Ronayne de Ferrer, S. Zeni, M.L. de Portela. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. UBA.

Según estudios recientes la baja ingesta de calcio estaría relacionada con el sobrepeso y obesidad. En base a ello, el presente estudio experimental en ratas tuvo como objeto determinar el impacto de distintos niveles de calcio de la dieta materna sobre la composición corporal de la progenie. Ratas adultas, Wistar, se alimentaron, luego de confirmar la preñez, con dietas conteniendo distintos niveles de calcio (g/100 g): 0,2 (GB), 0,6 (GN) o 0,9 (GA). Las proteínas (caseína) y demás nutrientes permanecieron constantes ajustándose a las recomendaciones de AIN 93. Al nacimiento se dejaron 8-9 crías por madre, registrando el peso corporal de las crías cada 3 días. Al nacimiento y al destete, se sacrificaron 6 crías por grupo, determinando (según AOAC) agua, proteínas, grasa y cenizas. Los resultados (g/100g rata) evidenciaron que: al nacimiento no existieron diferencias significativas entre los 3 grupos en el peso corporal ni en el contenido de proteínas y de cenizas. Sin embargo, GA presentó el menor contenido de agua (83.6±0.3 vs GB:85.3±0.4 y GN: 85.1± 0.2) (p<0.05) y el mayor contenido de grasa (2.73±0.3 vs. GB:1.78±0.11 y GN:1.54±0.12) (p<0.05). La velocidad de ganancia de peso hasta el destete fue significativamente inferior en GB. Al destete: 1) GB presentó el mayor contenido de agua (71.0±0.4 vs. GA: 68.9±0.6 y GN: 69.1±0.4) (p<0.05); 2) GA y GB presentaron mayor contenido de grasa en relación a GN: (11.2 ±0.66 y 9.48±0.77vs 4.01±0.14, respectivamente) y menor contenido de proteínas (15.1±0.1 y 14.2±0.3 vs 19.8±0.2, respectivamente) (p<0.05) y de cenizas: (2.61±0.06 y 2.44±0.06 vs. 3.37±0.04, respectivamente) (p<0.01). Estos resultados evidencian que la dieta materna con niveles de calcio diferentes a los recomendados por AIN 1993, tuvo un impacto negativo sobre las crías al nacimiento y durante la lactancia alterando la velocidad de crecimiento y distorsionando la composición corporal. Proyecto B062, UBACYT.

#### NIVELES PLASMÁTICOS DE ALFA-2-MACROGLOBULINA (A2M) Y MASA ÓSEA EN RATAS TRATADAS CON MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO (MFP). I. Menoyo, L. Pera, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario

La A2M es una proteína plasmática de fase aguda en la rata. Como inhibidora de proteinasas cumpliría una función protectora sobre los tejidos. Esta proteína forma un complejo con MFP (A2M-MFP) que es captado por receptores existentes en varios tejidos, incluyendo al óseo. La matriz ósea contiene proteínas reactivas a anticuerpos antiA2M que además ligan flúor. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto que tiene el tratamiento crónico con MFP sobre la concentración plasmática de A2M y su relación con las modificaciones de la masa ósea, dada la participación de A2M en la farmacocinética del MFP. Grupos de 8 ratas (IIM/Fcm sublínea "m", de 21 días) recibieron 1 ml/día de solución de MFP 80 mM (tratadas) ó agua (controles, C). A los 30 días se

suspendió el tratamiento y se sacrificó la mitad de cada grupo. Los animales restantes se mantuvieron sin tratamiento hasta los 60 días. Al final de este período se sacrificaron los animales restantes. A los 30 y 60 días se obtuvieron muestras de sangre para medir tanto la concentración plasmática total de A2M (nativa + complejo A2M-MFP) mediante el empleo del anticuerpo policlonal antiA2M como la actividad antiproteásica de la proteína nativa, durante las 6 horas siguientes a la administración de MFP. También se obtuvieron los fémures de cada animal. La masa ósea se definió como: peso seco del fémur/100g peso corporal. A los 30 y 60 días de tratamiento con MFP no se hallaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos en ayunas de A2M. Luego de una dosis de MFP (a los 30 y 60 días del experimento) se observó un aumento significativo de la concentración de A2M total con normalización a la 6ª. hora y reducción de la actividad de la proteína nativa con normalización a la 4ª. hora. El tratamiento durante 30 días MFP produjo aumento significativo de la masa ósea (C:  $0.153 \pm 0.003$ ; MFP:  $0.191 \pm 0.003$ . ANOVA  $p < 0.001$ ) diferencia que se mantuvo luego de un mes de suspendido el tratamiento y no discrepó del valor alcanzado a los 30 días (C:  $0.165 \pm 0.0025$ ; MFP:  $0.186 \pm 0.004$  ANOVA  $p < 0.01$ ).

2005

UNION DEL CATION CALCIO A LA FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL DE LA RATA. MODIFICACION DE LA CINÉTICA ENZIMÁTICA Y SU ESTRUCTURA MOLECULAR. L.R.M. Brun, M.L. Brance, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

La fosfatasa alcalina intestinal (FAI) es una fosfomonoesterasa que actúa sobre una gran variedad de moléculas fosforiladas. Su rol en la absorción intestinal de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) es parcialmente conocido. Hemos demostrado que la FAI es inhibida en forma no competitiva por el  $\text{Ca}^{++}$  y que cuando la concentración  $\text{Ca}^{++}$  es menor a 10 mM la enzima liga  $7.8 \pm 4.4$  iones  $\text{Ca}^{++}$ /mol de FAI con una constante de afinidad de  $19.1 \pm 8.4$  mM<sup>-1</sup>, siendo los sitios independientes y de igual afinidad. Si la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  es mayor a 20 mM el mencionado modelo no es aplicable y la enzima fija  $6300 \pm 1300$  iones/mol de proteína. La medida de actividad de FAI en solución muestra un efecto bifásico dependiendo de la concentración de calcio investigada. Cuando la  $[\text{Ca}^{++}] < 10$  mM la actividad de FAI se incrementa en función de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  ( $r = 0.95$   $p < 0.01$ ). Si  $[\text{Ca}^{++}] > 20$  mM dicha relación se invierte ( $r = -0.70$   $p < 0.05$ ). Experimentos de polarización de fluorescencia de FAI en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  sugieren que el catión produciría agregación molecular de la enzima. Objetivo :investigar cambios en la actividad y el peso molecular de la enzima en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  50 mM. En todos los experimentos se utilizó FAI purificada del intestino de ratas línea IIM/FcM sublínea "m" adultas. La enzima fue incubada con  $\text{Ca}^{++}$  50 mM durante 5 minutos en los casos requeridos. Se realizaron electroforesis en geles de poliacrilamida al 5% con SDS (SDS-PAGE) y cromatografía de exclusión molecular con la enzima en presencia y ausencia de  $\text{Ca}^{++}$  50 mM. Para los Western blots y dot blots se utilizó un anticuerpo de cobayo anti-FAI de rata, anti-IgG de cobayo conjugado con peroxidasa y 3-amin-9-etilcarbazol (AEC) como sustrato. En solución, la actividad de FAI se determinó utilizando como sustrato p-nitrofenilfosfato. En membranas de nitrocelulosa la actividad de FAI se detectó utilizando 5-Br-4-Cl-3-indolil fosfato (BCIP).

Se realizaron los siguientes experimentos:

1- SDS-PAGE en presencia de  $45\text{Ca}^{++}$ : Se detectaron dos bandas con radioactividad. Una de bajo y otra de alto peso molecular. El tratamiento con  $\text{Ca}^{++}$  50 mM produjo un incremento de la radioactividad asociada a la banda de alto peso molecular.

2- Cromatografía de exclusión molecular en Sephadex G200 de FAI en presencia y ausencia de  $\text{Ca}^{++}$  50 mM: En ambos casos se detectaron por Dot blot dos fracciones (F) de FAI con diferente masa molecular: F1=  $161 \pm 17$  kDa y F2=  $472 \pm 25$  kDa. F1 presenta mayor actividad específica que F2. El tratamiento con  $\text{Ca}^{++}$  produce disminución de la cantidad de proteína de F1 y un proporcional incremento de F2.

3- Western Blot: Se detectaron dos fracciones de la enzima: F1 con actividad enzimática y F2 sin actividad. El peso molecular de las fracciones fue: F1=  $168 \pm 6$  kDa y F2=  $425 \pm 45$  kDa.

Se concluye que el tratamiento de la FAI con calcio 50 mM produce agregación molecular acompañada de disminución de la actividad específica de la enzima. La importancia que la agregación molecular de la FAI simultánea con la fijación de calcio pueda tener sobre el mecanismo de absorción del catión a nivel intestinal es desconocido y requiere experimentos adicionales.

EFFECTO DEL CALCIO SOBRE LA FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL DEL BORDE EN CEPILLO DE LA RATA IN VIVO. M.L. Brance, L.R.M. Brun, L. De Candia, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

La fosfatasa alcalina intestinal (FAI) liga cationes calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), fenómeno que produce inhibición no competitiva de su actividad enzimática. Este efecto depende de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  y ha sido demostrado in vitro, con enzima purificada. Dicha inhibición en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  50 mM se acompaña de aumento del peso molecular de la enzima y unión de cationes a la enzima. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto del  $\text{Ca}^{++}$  in vivo sobre la actividad y la expresión de la FAI de la rata.

Se utilizaron ratas IIM/FcM sublínea "m" adultas de 200 g. Se aisló una porción del intestino mediante una ligadura a nivel del píloro y otra a 10 cm en sentido caudal en la que se colocó un catéter, para introducir la solución a investigar y extraer muestras del contenido duodenal. En cada animal del grupo tratado (n=4) se colocaron 2 ml de una solución conteniendo glucosa 160 mM,  $\text{CaCl}_2$  50 mM,  $4 \mu\text{Ci}$  de  $45\text{Ca}^{++}$ , Tris 25 mM, pH 7 y el grupo control (n=4) recibió 2 ml de la misma solución en ausencia de  $\text{CaCl}_2$ .

Se extrajeron muestras de la solución de la luz intestinal cada 10 minutos durante 80 minutos y se determinó la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  a través de la medida de  $45\text{Ca}^{++}$  en la luz intestinal utilizando un contador de centelleo líquido. En cada uno de los tiempos mencionados se extrajo una porción de 0,5 cm de intestino, se procesaron por técnicas histológicas convencionales y se realizaron mediciones histoquímica de actividad fosfatásica por incubación del preparado histológico con 5-Br-4-Cl-3-indolil fosfato e inmunohistoquímica para cuantificar la enzima presente en el borde en cepillo empleando un anticuerpo de cobayo anti-FAI de rata, anticuerpo anti-IgG de

cobayo conjugado con peroxidasa y 3-amin-9-etilcarbazol como sustrato. La actividad y la cantidad de enzima del ribete en cepillo se determinó sobre imágenes digitales y se expresó como densidad óptica integrada. Con el fin de comprobar el efecto del calcio sobre la actividad enzimática, cortes histológicos de las ratas controles fueron incubados en  $\text{CaCl}_2$  50 mM y cortes de ratas tratadas con  $\text{Ca}^{++}$  50 mM, fueron expuestos a EDTA 0,5 M. En ambos tratamientos se determinó la expresión de la enzima como se detalló anteriormente. La actividad de la enzima en el borde en cepillo en ausencia de  $\text{Ca}^{++}$  disminuye en función del tiempo, mientras que en presencia de calcio se mantiene por encima del grupo control durante el tiempo que la concentración de calcio luminal supera 25 mM. El tratamiento con calcio de cortes histológicos controles restaura el valor de actividad enzimática y la exposición al EDTA de los cortes del grupo tratado con calcio, disminuye la actividad a valores que no discrepan de cero. La expresión de la enzima en la membrana no difirió entre los grupos a los diferentes tiempos. La absorción del  $\text{Ca}^{++}$  se ajustó significativamente a un modelo biexponencial ( $r = 0.903$ ) y presentó una cinética rápida para  $[\text{Ca}^{++}] > 25$  mM y lenta para  $[\text{Ca}^{++}] < 25$  mM. Conclusiones: 1- La actividad de la enzima del borde en cepillo es dependiente de la concentración de calcio luminal. 2- La actividad enzimática de la enzima del ribete en cepillo se mantiene elevada mientras la concentración de calcio es mayor a 25 mM. 3- La disminución de la actividad enzimática observada en el grupo control no se debe a una disminución de la expresión de la enzima. El cambio simultáneo de elevada actividad enzimática de FAI y cinética de absorción de calcio rápida a baja actividad y cinética de absorción de calcio lenta, cuando la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  desciende por debajo de 25 mM, sugieren que la FAI podría estar actuando en algún mecanismo de transporte de calcio, proveyendo simultáneamente fosfato y calcio al proceso de absorción.

## HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

### [Volver a índice](#)

1987

RESPUESTA FUNCIONAL DE LA PARATIROIDES REMANENTE EN RATAS HEMIPARATIROIDECTOMIZADAS (hemiPTx). PARTICIPACIÓN DE LA INERVACIÓN SIMPÁTICA. M. Ladizesky, H. Romeo, J. Since, C. Mautalen, E. Slatopolsky, D. Cardinali. Unidad de Osteopatías, Hos.p. de Clínicas ; Depto. de Fisiología, Fac. de Medicina, UBA, y Dept. of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA.

Las células paratiroides reciben inervación simpática del ganglio cervical superior (GCS) quien ejerce una modulación negativa sobre su respuesta funcional. Para valorar la participación de estos nervios en el desarrollo de hipertrofia compensadora de la paratiroides (PT) hemos efectuado estudios en ratas hemiPTx y hemiPTx + GCSx ipsilateral a la PT remanente. 24 hs después de la operación los animales hemiPTx presentaron una disminución significativa de la calcemia (CaS) respecto al valor basal ( $\Delta\text{CaS}$ :  $-1,05 \pm 0,13$  mg/dl,  $p < 0,05$ ) y de la PTH sérica ( $250 \pm 93$  vs  $520 \pm 78$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Esta depresión se mantuvo 72 hs después de la cirugía. En animales hemiPTx + GCSx el comportamiento fue similar, pero la disminución se observó ya 15 hs después de la operación, durante la sobreactivación simpática temporal que ocurre durante la degeneración de las terminales nerviosas. Durante GCSx crónica, entre 3 y 14 días después de la operación, la CaS se mantuvo constantemente disminuida en un 10 % ( $p < 0,01$ ) en ambos grupos de animales. Se concluye: 1) La inervación simpática puede inhibir la respuesta funcional de la PT remanente después de hemiPTx. 2) La denervación crónica no modifica la respuesta de la PT remanente. 3) No se observaron signos humorales que indiquen hipertrofia compensadora de PT.

1989

HIPERTROFIA COMPENSADORA DE LA PARATIROIDES EN RATAS HEMIPARATIROIDECTOMIZADAS (HPTx) MANTENIDAS EN DIETA HIPOCÁLCICA. M. Ladizesky, C. Díaz, S. Zeni, D. Cardinali y C. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas; Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.N.B.A., Buenos Aires.

Recientemente hemos demostrado que la paratiroides remanente en ratas HPTx mantenidas en dieta hormocálcica no presenta evidencias funcionales y anatómicas que indiquen desarrollo de hipertrofia compensadora. En este trabajo examinamos la respuesta funcional y anatómica de la paratiroides en ratas HPTx cuya secreción fue estimulada crónicamente mediante la administración de una dieta hipocálcica. Esta respuesta fue comparada con la observada en la tiroides remanente en ratas hemi-tiroidectomizadas (HTx). Se utilizaron ratas adultas divididas en 3 grupos: HPTx, HTx, y sham. Comenzando 10 días antes de la cirugía y durante todo el experimento los animales fueron alimentados con una dieta hipocálcica. A través del estudio la calcemia de las ratas HPTx se mantuvo disminuida respecto al valor basal:  $\Delta \text{Ca S}$  (mg/dl,  $x \pm \text{SEM}$ ):  $-0.66 \pm 0.17$  y  $-0.84 \pm 0.17$  ( $p < 0.01$ ) 3 y 28 días después de la operación respectivamente. La PTH sérica disminuyó a un 65% - 75% de su valor basal durante los 21 días siguientes a la operación y se normalizó en el día 28. En cambio, en las ratas HTx, los niveles séricos de  $\text{T}_4$  decrecieron a un 32% del basal en el día 7, retornando luego a sus niveles normales. En los animales HPTx, el índice mitótico ( $n^\circ$  de metafases/1000 células) de las células paratiroides se encontró levemente elevado 2 y 40 días después de la cirugía ( $0.63 \pm 0.18$ ;  $0.72 \pm 0.15$  respectivamente; sham:  $0.28 \pm 0.07$ ,  $p < 0.05$ ). Por el contrario, las células foliculares mostraron su máxima actividad mitótica 2 días después de la HTx ( $19.20 \pm 3.37$ ; sham  $1.19 \pm 0.15$ ,  $p < 0.001$ ) y retornaron a su índice normal 40 días después. Estos resultados indican que la paratiroides remanente en ratas HPTx mantenidas en dieta hipocálcica, presenta una moderada respuesta compensadora funcional y anatómica. Dicha respuesta es demorada y de menor magnitud, comparada con la encontrada en la tiroides después de HTx.

1998

MODULACIÓN POR ESTRÓGENOS Y PTH DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO. G. Picotto, V. Massheimer, R. Boland, A. Russo de Boland. Departamento de Biología, Bioquímica & Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Previamente hemos demostrado que la regulación no genómica del transporte intestinal de calcio por calcitriol es afectada por el envejecimiento, específicamente por alteraciones en la activación de segundos mensajeros intracelulares y en el flujo de calcio. Los estrógenos y la hormona paratiroidea (PTH) regulan indirectamente el transporte intestinal de calcio por modulación de la homeostasis del calcio plasmático. Utilizando enterocitos aislados de duodeno de rata demostramos que 17 $\beta$ -estradiol (0.1 nM) y PTH (10 nM) incrementan rápida (1 -5 min) y específicamente el flujo de calcio. En muchos sistemas celulares los cambios en flujo de Ca<sup>2+</sup> están asociados a la activación de vías mensajeras intracelulares y modulación de canales de membrana. Utilizando antagonistas de canales de Ca<sup>2+</sup> (verapamil y nitrendipina), observamos que el estímulo inducido por estas hormonas es suprimido. Se estudió la participación de las vías AMPc y fosfolipasa C (PLC) dependientes en el mecanismo de acción 17 $\beta$ -estradiol y PTH. La actividad de la enzima adenilil ciclasa y los niveles intracelulares de AMPc fueron marcadamente incrementados por ambas hormonas. El compuesto Rp-cAMPS (inhibidor competitivo de la PKA) suprimió totalmente el incremento en la captación de calcio inducido por las hormonas, confirmando la participación de la vía adenilil ciclasa/AMPc/PKA. La hidrólisis de fosfolípidos de membrana por PLC produce diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) como segundos mensajeros. Se obtuvo evidencia que 17 $\beta$ -estradiol y PTH incrementan significativamente los niveles intracelulares de ambos mensajeros. Cambios en los niveles de IP<sub>3</sub> están asociados a un aumento en la concentración de calcio ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) citosólica. Se demostró que ambas hormonas aumentan el [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> en forma rápida y paralela a los cambios observados en los niveles de IP<sub>3</sub>. En conclusión, demostramos que 17 $\beta$ -estradiol y PTH estimulan el transporte de Ca<sup>2+</sup> duodenal a través de un mecanismo rápido que comprende la activación de los sistemas mensajeros del AMPc y PLC y la apertura de canales de calcio. Teniendo en cuenta la resistencia intestinal al calcitriol observada en mujeres postmenopáusicas, la acción directa de 17 $\beta$ -estradiol y PTH sobre duodeno resultaría de potencial aplicación terapéutica.

1999

EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO EN EL MECANISMO DE ACCIÓN DE PTH EN CELULAS DUODENALES. C. Gentili, M. Facchinetti, R. Boland, A. Russo de Boland Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca

Previamente demostramos que la hormona paratiroidea (PTH) estimula en células duodenales de rata la hidrólisis de polifosfoinosítidos por la fosfolipasa C (PLC), generando los segundos mensajeros inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG) y que este mecanismo no opera en células de animales seniles. En este trabajo, se demuestra que en duodeno de animales jóvenes PTH (8 nM) activa a una isoforma  $\beta$  de PLC vía una proteína Gq/11, ya que la liberación de IP<sub>3</sub> inducida por la hormona fue totalmente abolida por el anticuerpo anti Gq/11. Con el envejecimiento celular, la expresión de esta proteína G está significativamente disminuida, sugiriendo que esta deficiencia podría tener importantes consecuencias para un correcto acoplamiento del receptor de PTH con la PLC $\beta$  en el intestino de animales seniles. Además la hormona estimula la fosforilación en tirosina de varias proteínas duodenales, entre ellas a la PLC $\gamma$ . La respuesta es muy rápida (30 seg.-10 min), siendo máxima a los 30 seg, efecto que disminuye marcadamente con el envejecimiento. Estos resultados indican que el envejecimiento provoca cambios significativos en el mecanismo de acción de PTH sobre distintas isoformas de PLC en células intestinales de rata y que podrían tener implicancia en los procesos fisiológicos controlados por la hormona tales como la regulación del calcio intracelular.

2000

PTH ESTIMULA LA VÍA MITOGÉNICA DE MAP QUINASA EN CÉLULAS INTESTINALES DE RATA, MECANISMO QUE ES AFECTADO POR EL ENVEJECIMIENTO. C. Gentili, R. Boland, A. Russo de Boland. Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

La hormona paratiroidea (PTH), un péptido de 84 amino ácidos, junto a la calcitonina y la vitamina D, regulan el metabolismo del calcio y fosfato en mamíferos. En este trabajo evaluamos la participación de PTH (rPTH[1-34]) en la fosforilación y activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (p42/p44-MAPK), en enterocitos aislados de duodeno de ratas jóvenes (3 meses) y seniles (24 meses). Análisis inmunológico con anticuerpos anti-MAPK, que reconce las dos formas fosforiladas de la enzima (p42 y p44), revelaron que PTH estimula rápidamente la fosforilación de MAPK en residuos de tirosina, el efecto se evidencia ya a los 30 segundos con un pico de estimulación al minuto de tratamiento con la hormona (+400%). La respuesta de PTH depende de la dosis (10<sup>-11</sup> -10<sup>-7</sup> M), obteniéndose máxima estimulación a 10<sup>-9</sup> M. La fosforilación de MAPK-dependiente de PTH es abolida por los inhibidores de tirosina quinasa, genisteína (100  $\mu$ M) y herbimicina (2  $\mu$ M). Es más, en la fosforilación en tirosina y activación de MAPK participa la tirosina quinasa citosólica Src, ya que PP1 (10-20  $\mu$ M), un inhibidor específico de la familia Src, bloquea los efectos de PTH. Con el envejecimiento, la respuesta a PTH disminuye significativamente. No obstante, no se observan diferencias en los niveles proteicos basales de MAPK de ratas jóvenes y seniles. Los resultados de este trabajo aportan nueva información sobre el mecanismo de acción de PTH en células duodenales, revelando que la fosforilación de proteínas en tirosina está asociada a la regulación por PTH de MAPK, y que este mecanismo está alterado con el envejecimiento celular.

2001



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HORMONA PARATIROIDEA EN CÉLULAS INTESTINALES. EFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO. C. Gentili, S. Morelli, A. Russo de Boland. Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

La hormona paratiroidea (PTH) contribuye a la regulación del metabolismo del calcio y fósforo en mamíferos. Si bien el intestino no es un target clásico de la hormona, previamente comprobamos que PTH activa en enterocitos las vías de señalización de la fosfolipasa C y de la adenilato ciclasa. En este trabajo demostramos, por primera vez, la presencia del receptor (R) de PTH en enterocitos de ratas jóvenes (3 meses) y seniles (24 meses), por análisis de Western blot, usando un anticuerpo específico contra el R de PTH. El R, una proteína de 85 Kda, se localiza en las membranas basolateral (BLM) y de borde de cepillo (BBM). La concentración del R en BLM y BBM disminuye marcadamente con el envejecimiento. Luego de la interacción de PTH con su R, y de acuerdo con observaciones previas, la hormona fosforila y activa a la proteína quinasa activada por mitógenos (p42/p44 MAPK). Comprobamos que MAPK se transloca al núcleo en su forma fosforilada activa, donde estimula la síntesis de ADN (+65%). La proliferación de los enterocitos y la fosforilación de MAPK inducida por PTH fue suprimida por PD 98059, un inhibidor específico de MAPK, indicando que la vía mitogénica de la MAPK participa en la respuesta proliferativa. En enterocitos de ratas seniles la proliferación inducida por la hormona es de menor magnitud. Estos resultados demuestran que los enterocitos de rata expresan el receptor de PTH, el que está acoplado a vías de señalización que regulan el crecimiento y proliferación, parámetros que están severamente afectados por el envejecimiento.

LA HORMONA PARATIROIDEA ESTIMULA A LA PI3 QUINASA EN ENTEROCITOS DE RATA: REGULACIÓN DE LA VÍA MITOGÉNICA DE MAP QUINASA. S. Morelli, C. Gentili, A. Russo de Boland. Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca

Previamente demostramos que la hormona paratiroidea (PTH) activa la cascada mitogénica de MAP quinasa y estimula la proliferación de células intestinales (enterocitos) de rata. En este trabajo evaluamos si PTH activa a la fosfatidilinositol 3'quinasa (PI3K) (enzima que cataliza la fosforilación en 3' de fosfolípidos de inositol y desempeña un importante rol en mitogénesis) y si PI3K participa en la estimulación de la cascada de MAPK inducida por la hormona. En lisados de enterocitos inmunoprecipitados con un anticuerpo anti-PI3K, se midió la actividad de PI3K cuantificando la cantidad de [ $\gamma$ P<sup>32</sup>] ATP incorporado en el sustrato lipídico (PI). Los productos radioactivos, se aislaron por cromatografía en capa fina y se identificaron por autorradiografía, seguido de cuantificación por densitometría láser. PTH estimuló la actividad PI3K dentro de los 30 segundos, siendo máxima a los 2 minutos de tratamiento con la hormona (+400%). La respuesta fue dependiente de la dosis ( $10^{-11}$  -  $10^{-7}$  M) con máxima estimulación a  $10^{-8}$  M. El inhibidor específico de la tirosina quinasa citosólica c-Src, PPI (20  $\mu$ M), y los inhibidores de PI3K, Wortmanina (100nM) y LY294002 (20  $\mu$ M) suprimieron la activación de PI3K inducida por PTH. Además, los inhibidores de PI3K suprimieron parcialmente la fosforilación y activación de MAP quinasa estimulada por la hormona. Estos resultados sugieren que PTH activa a PI3K en células intestinales a través de un mecanismo que involucra a la tirosina quinasa citosólica c-Src y que PI3K participa en la estimulación de la vía mitogénica de la MAP quinasa inducida por la hormona.

2002

EL ENVEJECIMIENTO AFECTA LA SEÑALIZACIÓN DE PTH EN CÉLULAS INTESTINALES. C. Gentili, G. Picotto, S. Morelli, A. Russo de Boland. Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Previamente demostramos que PTH aumenta los niveles de calcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_i$ ) en enterocitos de rata. En este trabajo identificamos el origen del aumento del calcio intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) inducido por la hormona y la participación del  $Ca^{2+}$  en la transducción de la señal de PTH en enterocitos aislados de ratas jóvenes (3 meses) y seniles (24 meses). En enterocitos de animales jóvenes, el aumento de  $[Ca^{2+}]_i$  inducido por PTH es bifásico. La primera fase (transiente) es producto de la liberación de calcio de depósitos intracelulares evocada por PLC/IP3 y la segunda fase (sostenida) por entrada del catión del medio externo a través de canales de calcio dependientes de voltaje. Los enterocitos de animales seniles responden a PTH aumentando la  $[Ca^{2+}]_i$  a través de canales de calcio dependientes de voltaje, pero no liberan calcio de los depósitos intracelulares sensibles a IP3. Además de regular el calcio intracelular, PTH estimula en enterocitos la actividad de fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K), la cual se modifica con el envejecimiento. PI3K es una importante enzima reguladora que participa en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. La actividad basal de PI3K es mayor en animales seniles. El tratamiento agudo con PTH (10-8M) aumenta la actividad de PI3K en ratas jóvenes, con efectos máximos a los 2 min (+300%), efecto que disminuye significativamente con el envejecimiento (+90%). La fosforilación en tirosina de la subunidad reguladora (p85) de PI3K, así como la fosforilación en Thr308 de su efector «down-stream» Akt/PKB es evidente en enterocitos de ratas jóvenes y se reduce significativamente en células de animales seniles. Quelando el calcio intracelular con BAPTA-AM (5  $\mu$ M) afecta la fosforilación en tirosina de p85 y disminuye la activación de PI3K dependiente de PTH en un 75% en ratas jóvenes, suprimiendo completamente la actividad de la enzima en animales seniles. Estos datos indican que el  $Ca^{2+}$  cumple un rol importante en la activación de PI3K, una de las señales tempranas de PTH en células intestinales.

2003

LA HORMONA PARATIROIDEA ACTIVA A LA PLA2 CITOSÓLICA EN CÉLULAS INTESTINALES: Efectos del envejecimiento. C. Gentili, S. Morelli, A. Russo de Boland. Dept. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

La fosfolipasa A2 (PLA2) cataliza la hidrólisis de glicerofosfolípidos de membrana liberando ácido araquidónico, un precursor de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas y leucotrienos y también produce

lisofosfolípidos, que representan otra clase de mediadores lipídicos. En este estudio demostramos, por primera vez, que la hormona calciotrópica PTH regula la actividad de la PLA2 citosólica (cPLA2) en intestino de rata. La hormona incrementa la liberación de ácido araquidónico [ $^3\text{H-AA}$ ] (+100-200%) en forma dependiente del tiempo y de la dosis. Este efecto es suprimido por BAPTA-AM (5  $\mu\text{M}$ ), un quelante de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, sugiriendo que la liberación de AA inducida por PTH ocurre a través de un mecanismo dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  que involucra la activación de la isoforma citosólica de PLA2. La hormona incrementa (+300-400%) la fosforilación en serina 505 de cPLA2, efecto que es disminuido por PD 98059 (20  $\mu\text{M}$ ), un inhibidor de las quinasas de acción mitogénica ERK1 y ERK2, por Ro 31820 (200nM), un inhibidor de PKC y por Rp-cAMP (0.2mM), un inhibidor de PKA. La estimulación de células intestinales con PTH (10 nM) también resultó en la translocación de la cPLA2 fosforilada del citosol a membranas y núcleo, donde residen sus sustratos. Con el envejecimiento el nivel basal de cPLA2 fosforilada está aumentado, aunque no se observan diferencias en la expresión proteica de la enzima en ratas jóvenes y seniles. La fosforilación y translocación de la enzima se evidencian en células de ratas jóvenes a partir de los 5 minutos de tratamiento hormonal, pero en ratas seniles el efecto está retrasado y comienza a observarse a los 10 minutos de estímulo. Estos datos sugieren que la hormona paratiroidea activa a la PLA2 citosólica dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  en células intestinales de rata y que esta activación requiere la participación de PKC, de la vía adenilato ciclasa-AMPC-PKA y de las MAP quinasas de acción mitogénica ERK1/2. La activación de cPLA2 por PTH influiría en la fuidéz y permeabilidad de las membranas de las células intestinales, afectando su función.

2004

MECANISMO DE ACTIVACION DE LA TIROSINA QUINASA c-SRC EN CÉLULAS INTESTINALES ESTIMULADAS CON PTH. C. Gentili, S. Morelli, A. Russo de Boland. Dept. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. Argentina.

La hormona paratiroidea (PTH), es una importante mediadora de la remodelación ósea y regula la homeostasis de calcio. PTH interacciona en los tejidos blanco con su receptor acoplado a proteínas G (GPCR) y localizado en la membrana plasmática. Las proteínas G heterotriméricas controlan diversos procesos biológicos convirtiendo señales desde los GPCR a efectores intracelulares. Luego de activarse, el receptor facilita el intercambio de GDP por GTP en la subunidad  $G\alpha$ , la que luego se disocia del heterodímero  $G\beta\gamma$ , permitiendo que ambos complejos se unan a sus efectores desempeñando un rol activo en procesos de señalización. A pesar que la activación de GPCR estimula rápidamente la fosforilación de proteínas en residuos de tirosina, el mecanismo por el cual las proteínas G activan a tirosinas quinasas no está muy bien entendido. En este trabajo demostramos que PTH estimula rápidamente la actividad de la tirosina quinasa citosólica c-Src en células intestinales (enterocitos) de rata. El perfil temporal de la respuesta es bifásico, la primera fase es rápida y transiente alcanzando un pico (+170%) a los 30 segundos, mientras que la segunda fase de activación de c-Src es máxima a los 5 minutos de exposición a la hormona (+220%). Con el objeto de investigar si la activación de c-Src por PTH está mediada por proteínas G, los enterocitos fueron tratados con la hormona (10<sup>-8</sup> M, 30 seg.-5 min), las proteínas de los lisados celulares fueron inmunoprecipitadas con un anticuerpo específico contra c-Src y separadas por SDS-PAGE seguido por immunoblotting usando anticuerpos dirigidos contra las subunidades  $G\beta$ ,  $G\alpha_s$  ó  $G\alpha_i$ . En condiciones basales, las tres subunidades se asocian a c-Src y su asociación se incrementa dos y tres veces, y con distinto perfil temporal, en células tratadas con PTH. Además, PTH también activa a c-Src en células intestinales a través de cambios del estado de fosforilación en tirosina de la enzima. La respuesta es muy rápida y bifásica, con un pico al minuto (+50%) y un segundo pico (+100%) a los 5 minutos de tratamiento con PTH. Comprobamos que el primer evento en la activación de c-Src es la defosforilación de la tirosina 527, (que ocurre en término de pocos segundos de exposición hormonal), seguido de un segundo evento de activación por fosforilación de la tirosina 416. Estos resultados demuestran que PTH activa a la tirosina quinasa citosólica c-Src en células intestinales a través de cambios conformacionales via proteínas G y modulando la fosforilación de residuos de tirosina de la enzima.

DESARROLLO DE UN MÉTODO IN VITRO PARA LA EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA GLÁNDULA PARATIROIDEA. M. García, M.H. D' Adamo, A.S. Lorenti, M.F. Figari, R. Valverdi, R. Guelman, P.F. Argibay. Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental. Servicio de cirugía general. Hospital Italiano de Buenos Aires

OBJETIVO: Desarrollar un método in vitro que permita evaluar la funcionalidad y viabilidad de las glándulas paratiroideas, con miras a aplicarlo en tejido crioconservado para un potencial trasplante futuro.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se crioconservaron muestras de tejido paratiroideo proveniente de 14 pacientes operados por hiperparatiroidismo (8 secundarios, 3 terciarios, 1 primario recidivado y dos hiperplasias primarias). Fraccionados en piezas de 2x3 mm, el material fue preservado en suero + solución de Hanks+ DMSO y congelado hasta -90° C, y conservado en fase gaseosa de Nitrógeno líquido a -196° C.

Luego de seis meses el material fue descongelado y estimulado con soluciones de cloruro de calcio midiéndose la secreción de PTH, a estas muestras se les realizó inmunohistoquímica para PTH y se estudio la histología con H-E y método del Tunnel para apoptosis. RESULTADOS: Se observó en las cuatro muestras un patrón similar de respuesta, con un pico inicial de secreción de 5280±470pg/ml correspondiente al estímulo con baja concentración de calcio seguida de una disminución de 1200±710 pg/ml correspondiente a altas concentraciones de calcio, y un nuevo ascenso 3750±390 pg/ml al disminuir la concentración de calcio. El estudio histológico mostró positividad para inmunohistoquímica en las cuatro muestras, integridad histológica con H-E y test de Túnel negativo después de seis meses de crío preservación. CONCLUSIONES: El tratamiento médico para estas patologías es complicado, ya que no en todos los casos se logra restaurar el equilibrio debido al complejo rol metabólico de esta hormona. Una posibilidad terapéutica para aquellos pacientes con hipoparatiroidismo, que en su mayoría es posquirúrgico, a no largo plazo sería el trasplante de paratiroides. El método desarrollado demostró ser un método sencillo, reproducible y práctico que permite evaluar la funcionalidad del tejido glandular tanto en cuanto a su

viabilidad y funcionalidad. Pudiendo ser usado como una herramienta más a la hora de evaluar el tejido paratiroideo pre trasplante. Se requiere continuar los estudios con mayor número de muestras para poder estandarizar y fijar un valor de corte que nos permita tomar decisiones a la hora de reimplantar el tejido en los pacientes.

SECRECIÓN ECTÓPICA DE HORMONA PARATIROIDEA POR LAS CELULAS EPITELIALES DEL TIMO. M.P. García, M.H D'Adamo, A.V. Jaen, M.R. Barbich, L. Algranati, E. Mazaro, L.C. Plantalech. Instituto De Ciencias Basicas Y Medicina Experimental, Servicio De Endocrinología Del Hospital Italiano De Buenos Aires

INTRODUCCIÓN: En el hiperparatiroidismo (HPT) urémico el 30% de pacientes presenta glándulas paratiroideas supernumerarias, 70% de éstas se localizan en el timo. Algunos autores postulan que se trata de restos paratiroideos embrionarios ectópicos que por estímulos potentes se desarrollan en verdaderas glándulas paratiroideas. Si bien se desconoce la etiopatogenia de este proceso, se ha demostrado un común origen embriológico del timo y glándulas paratiroides. Los factores de transcripción GCMB y GCMA podrían expresarse en el timo en situaciones donde el metabolismo fosfocálcico se encuentra alterado. De ser esto cierto, sería factible detectar PTH bajo situaciones patológicas en las cuales de alguna manera se mantengan estadios tempranos en el desarrollo embrionario y diferenciación de timo y paratiroides. OBJETIVO: Demostrar la secreción de PTH por células epiteliales del timo en circunstancias patológicas. MATERIAL Y METODO: Muestras provenientes de tejido paratiroideo intratímico, tóxico y timo humano, de paciente trasplantado renal con HPT terciario, timo y paratiroides humano normal como control fueron fraccionadas en piezas. Una fracción se conservó en formol para realizar estudios histológicos (H-E, inmunohistoquímica para PTH y test de TUNNEL). El tejido restante fue cultivado, realizando dosaje de PTH m.m (método desarrollado) en el sobrenadante. Se usaron fibroblastos como control negativo. RESULTADOS: Se observaron valores de 70-160 ng/ml en el sobrenadante de cultivo de células tímicas. Por otra parte el nivel de detección en los fibroblastos fue de 25 - 40 ng/ml. La inmunohistoquímica fue positiva para el tejido tímico y paratiroideo del paciente, y negativa para el timo humano normal, observando con H-E que la estructura celular de ambos tejidos está conservada. No se detectó apoptosis en ninguno de los tejidos.

CONCLUSIÓN: a pesar de lo preliminar de estos resultados, podemos concluir que en condiciones patológicas las células del timo pueden secretar hormona paratiroidea, debiendo realizar estudios funcionales y biología molecular (GCMA y GCMB) para dilucidar el origen de las células tímicas productoras de PTH.

## VITAMINA D

[Volver a índice](#)

1984

DETERMINACIÓN DE LA OSTEOACTIVIDAD DEL COLECALCIFEROL UTILIZANDO RECURSOS BIOMECÁNICOS. E.O. Audisio, D.E. Osters, E. García Vescovi, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.

Con el objeto de ensayar la osteoactividad de la vitamina D<sub>3</sub> utilizando recursos biomecánicos, se efectuaron tests de flexión sobre los fémures de pollos alimentados con dieta raquitógena desde el nacimiento hasta los 21 días de edad, sin tratar (n=12) o tratados con 20, 50, 100, 200, 500 u 800 ng/48 hs. de colecalciferol por vía oral (n=5, 7, 12, 7, 5, 7). El tratamiento provocó una disminución de los valores morfométricos: volumen diafisario (mm<sup>3</sup>), relación pared/luz, y momento de inercia de la sección fracturaria (mm<sup>4</sup>); y mejora de las propiedades biomecánicas del tejido óseo: tensión límite elástica (MN.m<sup>-2</sup>), tensión de fractura (MN.m<sup>-2</sup>), módulo de elasticidad (MN.m<sup>-2</sup>) y energía absorbida elásticamente por unidad de volumen (N.mm/ml), con clara relación dosis/respuesta y rango útil de dosis entre 20 y 200-500 ng/48 hs. en todos los casos. Las curvas más adecuadas para su eventual aplicación a bioensayos comparativos fueron las correspondientes a la tensión límite elástica, la tensión de fractura y la energía absorbida, variables que se encontraron correlacionadas con el contenido mineral y cálcico óseo por unidad de peso seco. Los respectivos datos estadísticos fueron: r=0.843, 0.773, 0.774 (p<0.001); b ± s<sub>b</sub> = 30.8 ± 6.2, 34.2 ± 7.5, 31.0 ± 6.8; λ = 0.27, 0.35, 0.35. De acuerdo con estos datos, proponemos la determinación de la tensión elástica límite femoral en flexión como la variable de elección para bioensayos comparativos de actividad calciférica.

1985

RELACIÓN ENTRE EL DESARROLLO ÓSEO Y EL BALANCE MINERAL DE POLLOS RAQUÍTICOS TRATADOS CON UNA MEZCLA DE CALCIFEROLES. A.M. Masoni, M.E. Morosano, A. Alloatti, R. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNR

El polvo de hoja de *Solanum glaucophyllum*, administrado durante 30 días a pollos alimentados con una dieta raquitógena, produjo una significativa mejoría sobre el desarrollo óseo, respecto de los animales tratados con Vitamina D. Teniendo en cuenta que la hoja de *S. glaucophyllum* contiene una mezcla de esteroides activos, se compararon los efectos de las mezclas A (D<sub>3</sub> - 25(OH) D<sub>3</sub> - 1,24,25 (OH) D<sub>3</sub> - 1,25 D<sub>3</sub>; 1:7:6:0.05) y B (D<sub>3</sub> - 25(OH) D<sub>3</sub> - 1,25 D<sub>3</sub>; 1:10:1) con dosis equipotentes de vitamina D<sub>3</sub>. La proporción de Ca, P y Mg por 100 mg de peso del fémur no difirió significativamente entre los animales tratados con 5 microgr de vitamina D<sub>3</sub> y 5 microgr de la mezcla A. Tampoco difirieron los balances corporales de Ca, P y Mg medidos durante los días 14 a 30 de tratamiento. No obstante los resultados anteriores, las masas totales de calcio femoral de los animales tratados con las mezclas de esteroides o *S. glaucophyllum*, discreparon significativamente de los animales tratados con el standard (Vitamina D<sub>3</sub>). Además, las pendientes de la masa femoral de calcio en función de las dosis de la mezcla B y *S. glaucophyllum* (semejantes entre sí) difirieron de la producida por el standard. Esto se atribuye a diferencias

en el desarrollo óseo ya que resultados semejantes a los expuestos fueron observados con el peso seco femoral. Se concluye que la promoción del desarrollo óseo por parte de los calciferoles se debería a por lo menos dos factores: normalización del balance mineral y efecto directo sobre el crecimiento óseo. Este último se pone en evidencia cuando el suplemento antirraquítico está compuesto por una mezcla de esteroides que no respetan los mecanismos fisiológicos de regulación de la síntesis de intermediarios.

EFFECTO DE LA RESTRICCIÓN MAGNÉSICA Y DEL TRATAMIENTO CON CLACITONINA, CORTISOL Y CALCIFEROL SOBRE LA FOSFATASEMIA ALCALINA "INTESTINAL" EN RATAS Y POLLOS. N.S. García, E.O. Audisio, D.L. Echave, R. Vidal, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, U.N. Rosario.

La tasa de actividad sérica de la isoenzima "intestinal" (L-fanilalanina-sensible, APAis) de ratas y pollos fue estudiada en diversas condiciones experimentales en las cuales se producen alteraciones de los mecanismos regulatorios del metabolismo fosfocálcico de distinta naturaleza, con el objeto de establecer correlaciones funcionales. En ratas, la restricción magnésica dietaria crónica (56 ppm), 3 meses, (n=12) inductora de hipoparatiroidismo funcional o relativo redujo la APAis respecto de los controles (n=12) de  $5.5 \pm 0.6$  a  $2.6 \pm 1.0$  UKA/dl, (\*\*\*)). El tratamiento con calcitonina de salmón, 2 UI/kg/d durante 20 días (n=5) o con dosis altas de cortisol (150 mg/kg/d durante 16 días, n=6) determinante de hiperparatiroidismo reactivo por hipocalcemia la aumentó de  $3.9 \pm 3.0$  a  $10 \pm 1.5$ , (\*\*\*) y de  $3.9 \pm 3.0$  a  $8.2 \pm 1.9$  UKA/dl (\*). En pollos raquíticos hipocalcémicos la APAis fue alta respecto de los controles ( $151 \pm 35$  vs.  $55 \pm 12$  UKA/dl, \*). Su porcentaje relativo a la fosfatasemia total fue bajo (13 vs. 47%, \*\*), sin embargo, y mejoró tras el tratamiento con colecalciferol (800 ng/48 hs durante 21 días). Según observaciones anteriores propias, existe evidencia suficiente para proponer una asociación funcional entre la fosfatasemia alcalina intestinal y el estado de actividad paratiroidea concomitante del sujeto. Estos resultados son congruentes con esta hipótesis y ofrecen nuevos elementos de juicio en su favor en condiciones experimentales no estudiadas anteriormente. La mejora en la participación porcentual de la APAis en la fosfatasemia total por efecto del colecalciferol en el pollo quizá responda a su propuesto papel permisivo sobre los efectos intestinales de la PTH. \*, \*\* y \*\*\* indican diferencias significativas al 5, 1 y 0,1 %.

1986

EFFECTOS DE MEZCLAS DE METABOLITOS DE LA VITAMINA D<sub>3</sub> SOBRE EL DESARROLLO CORPORAL Y ÓSEO DE POLLOS ALIMENTADOS CON DIETA RAQUITOGÉNICA. A.M. Masoni, M.E. Morosano, A. Alloatti, R. Puche, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, U. N. Rosario.

Hemos demostrado anteriormente que la administración de mezclas de metabolitos de vitamina D<sub>3</sub> produce balances de Ca y P y calcemias y fosfatemias normales. Sorprendentemente, el desarrollo corporal (ganancia de peso en 21 días) y óseo (peso seco del fémur) es significativamente mayor que en los tratados con vitamina D<sub>3</sub> en dosis antirraquíticas equipotentes. Las mezclas ensayadas fueron: S. glaucophyllum (D<sub>3</sub>:25(HO)D<sub>3</sub>:1,25(HO)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1:7:6), mezcla A (D<sub>3</sub>:25(HO)D<sub>3</sub>:1,25(HO)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1:10:1) y mezcla B (D<sub>3</sub>:25(HO)D<sub>3</sub>:1, 24, 25(HO)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>:1,25(HO)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1:7:6:0.05). La mezcla de calciferoles del S. glaucophyllum produjo aumento del peso seco y contenido cálcico femoral, cura de la lesión epifisaria, disminución del espesor del cartílago de crecimiento y fosfatasemia alcalina sérica semejante a la de pollos normales de la misma edad. Las mezclas A y B producen huesos de a) mayor peso seco, b) no adecuadamente calcificados, c) con cartílago de crecimiento organizado, d) con trabéculas óseas conteniendo un elevado número de condrocitos y e) fosfatasemia alcalina inferior a la de los raquíticos pero superior a la de pollos normales o tratados con S. glaucophyllum. Los efectos de las mezclas A y B se atribuyen a que la administración de las mismas obvian los mecanismos fisiológicos de regulación de la síntesis endógena de metabolitos y sería responsable del desfase entre el crecimiento y la remodelación ósea trabecular. La mezcla de S. glaucophyllum, en cambio, mantiene acoplados el crecimiento y la remodelación óseos.

EFFECTO DEL COLECALCIFEROL SOBRE LA COMPOSICIÓN LIPÍDICA DE MEMBRANAS MITOCONDRIALES DE MUCOSA INTESTINAL. N. Tolosa de Talamoni, D.H. de Bronia, R. Pereira, J. Moreno y F. Cañas. Cat. Quím. Biol. Fac. Med. U.N.Cba.

En un trabajo anterior se ha demostrado que la administración de vit. D a pollos raquíticos produce modificaciones en los lípidos de mitocondrias intestinales (Metabolism, 34:1007-,1985). En el presente trabajo se ha realizado subfraccionamiento mitocondrial y posterior análisis de la composición lipídica de mitocondrias intestinales de pollos raquíticos y tratados con vit. D (2000 U. I) 24 h antes. Las determinaciones de enzimas marcadoras revelaron un bajo grado de contaminación con retículo endoplásmico, lisosomas y membrana plasmática. La separación de membrana interna + matriz y membrana externa mitocondrial se efectuó por centrifugación diferencial después del tratamiento con digitonina. Las actividades de succinato dehidrogenasa y malato dehidrogenasa indicaron un enriquecimiento en la fracción de membrana interna + matriz mitocondrial, mientras que la actividad de NADH-citocromo-c-reductasa se enriqueció en la fracción de membrana externa. Tanto en animales raquíticos como en tratados con colecalciferol los valores de fosfolípidos totales (FT) y colesterol (C) de membr. ext. son mayores que los correspondientes a membr. int. + matriz. La relación molar C/FT es mayor en membr.ext. Los fosfolípidos predominantes en ambas fracciones submitocondriales son fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina + fosfatidilinositol. Dentro de los componentes minoritarios predomina la cardiolipina en membr. int. + matriz. La vit. D produjo un significativo incremento de la PC en la fracción de membr. int. + matriz. En ambas subfracciones mitocondriales de los dos grupos de animales, cada una de las moléculas de fosfolípidos analizada (PE, PC) presenta un perfil de ácidos grasos (AG) que las caracteriza. En PE y PC se observa un predominio de AG saturados mientras que en cardiolipina el ácido linoleico es el más importante. El ác. araquidónico unido a PE y PC se encuentra en mayor proporción en membrana interna. Algunas modificaciones en el perfil de AG se producen por la administración de vit. D. Los resultados sugieren que el colecalciferol ejerce diferentes efectos en ambas fracciones submitocondriales.

EL 1,25-DIHIIDROXI-VITAMINA D<sub>3</sub> AFECTA LA DISTRIBUCIÓN INTRACELULAR DE CALMODULINA EN MÚSCULO ESQUELÉTICO. A. Russo de Boland, V. Massheimer. Departamento de Biología, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

Estudios recientes han implicado al 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en la regulación del metabolismo celular de calcio en músculo esquelético. El objetivo de los trabajos fue investigar la participación de calmodulina (CAM) en el mecanismo de acción de la hormona. Como modelos experimentales se utilizaron cultivos primarios de mioblastos de músculo esquelético de embrión de pollo y músculo diferenciado (soleus) de pollo deficiente en vitamina D tratado in vivo o in vitro con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. El transporte de Ca en mioblastos y músculo soleus fue estimulado por el esteroide e inhibido por flufenazina y compuesto 48/80. En presencia de los antagonistas de CAM no se observaron diferencias entre preparaciones control y tratadas con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Se evaluaron los efectos de la hormona sobre los niveles de calmodulina en homogenados y fracciones subcelulares empleando un ensayo basado en la activación de fosfodiesterasa de cerebro deplecionada en CAM. Se observó que el 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> no afecta el contenido celular total de CAM mientras que produce un aumento en mitocondria, fracción microsomal (retículo sarcoplasmático y sarcolema) y miofibrillas (probablemente asociado con troponina C), y una disminución proporcional en citosol. Las variaciones fueron dependientes del tiempo de tratamiento con metabolito. Los resultados sugieren que el 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> facilita la transferencia de calmodulina de citoplasma a membranas intracelulares y plasmáticas, lo cual podría resultar en cambios en la actividad de sistemas transportadores de Ca que son modulados por calmodulina. Actualmente se investiga si los efectos del esteroide están mediados por cambios en las propiedades o concentración de proteínas de membrana que ligan calmodulina.

HETEROGENEIDAD MOLECULAR DE LA FOSFATASA ALCALINA DE CÉLULAS DUODENALES AISLADAS: EFECTO DEL COLECALCIFEROL. J. Moreno, R. Pereira, N. Tolosa de Talamoni, F. Cañas. Cát. de Quím. Biol., F.Cs.Méd. U.N.Cba. Córdoba.

Se aislaron células duodenales de pollos con el objeto de dilucidar si los cambios electroforéticos que observamos en la fosfatasa alcalina de intestino de pollos tratados con vit. D (Arch. Biochem. Biophys. 240: 201-206; 1985) se debía al aporte de distintas formas moleculares por las células con diferente grado de maduración. Las células fueron obtenidas por la técnica del saco evertido y eluidas de acuerdo al método de Weiser modificado. Se separaron secuencialmente seis fracciones, considerando la mezcla de las dos primeras como del ápice, la 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> como zona intermedia y las dos últimas como provenientes de la cripta. El revelado de la actividad de F.A. solubilizada a pH 7,5 muestra en animales raquíuticos y en los tratados con 2000 UI de vit. D 24 h antes del sacrificio, tres zonas bien individualizadas que las denominamos A, B y C (de mayor a menor velocidad de migración). La administración de vit. D 24 h antes de la obtención de las células provoca la desaparición del componente más rápido de las zonas B y C, persistiendo algo del más rápido de la A. La enzima que fue solubilizada a pH 5,5 muestra desaparición de las bandas de B y C, tanto en raquíuticos como en los tratados. Se concluye que a) los componentes enzimáticos presentes en las tres zonas (A, B y C) pueden encontrarse con distinto grado de sialización. La vit. D provoca la desaparición de la forma más rápida de cada zona; b) los cambios electroforéticos que muestra la enzima extraída a pH 5,5 con respecto a pH 7,5 tanto en raquíuticos como tratados, se debería a algún factor/es presente en membranas de la fracción lisosomal que convierte las formas moleculares más lentas B y C en la más rápida A; c) las formas moleculares presentes en la zona A presentarían la enzima sializada y desializada en su expresión dimerica.

TRANSPORTE DE CALCIO *IN VITRO* EN MITOCONDRIA DE MÚSCULO DE POLLOS DEFICIENTES EN VITAMINA D Y TRATADOS CON 1,25-DIHIIDROXI-VITAMINA D<sub>3</sub>. J. Selles, R.L. Boland. Departamento de Biología, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

En trabajos previos se observó que el 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> estimula en músculo esquelético intacto, flujos de calcio en un "pool" con propiedades cinéticas similares a las de mitocondria. Se realizaron experimentos para determinar si el metabolito afecta las propiedades de transporte de Ca de las membranas. Se aislaron mitocondrias de homogenados de músculo de pata de pollos deficientes en vitamina D (250HD<sub>3</sub> < 5 ng/ml suero) y tratados con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (50 ng/día/3 días) por centrifugación diferencial y extracción exhaustiva con CIK 0.6M. Se midió el influjo de Ca dependiente de succinato (sensible al rojo de rutenio) en presencia de 2 mM PO<sub>4</sub> y el eflujo del catión inducido por 100 mM Na<sup>-</sup>, o desacoplantes de cadena respiratoria. Se observó que la entrada de Ca en mitocondria en función del tiempo en las preparaciones de animales tratados era menor que en las de los controles a tiempos iniciales (15-60seg.). La medición del influjo en función de la concentración de Ca<sup>2+</sup> libre en el medio no mostró diferencias significativas entre los parámetros cinéticos de ambos grupos (Controles: V<sub>max</sub>: 2,19 x 10<sup>-7</sup> M/min., Km: 2,46 x 10<sup>-5</sup>; tratados: V<sub>max</sub>: 1,52 x 10<sup>-7</sup> M/min., Km: 1,31 X 10<sup>-5</sup> M). Tampoco se hallaron diferencias en el eflujo de Ca. Los resultados sugieren que los efectos del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sobre el metabolismo de Ca en mitocondria de músculo observados in vivo no están relacionados con cambios en las propiedades de transporte de las membranas. Futuros estudios deberían evaluar la posibilidad de que la acción del esteroide esté mediada por modificaciones en metabolitos/iones intracelulares.

1987

EFFECTOS DE DIVERSOS SUPLEMENTOS ANTIRRAQUÍTICOS SOBRE EL, CRECIMIENTO Y DESARROLLO DE POLLOS ALIMENTADOS CON DIETA RAQUITÓGENA. A.M. Masoni, M. Morosano, A. Alloatti, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina. 2000 Rosario.

Se ha confirmado (bioensayo AOAC de actividad antirraquítica) que las potencias de colecalciferol, 25-hidroxi-, 1,25-dihidroxi- y 24,25-dihidroxicolecalciferol son, respectivamente: 1.0:1.0:7.5:0.42. Dosis equipotentes a 10 microgramos de colecalciferol de los metabolitos aislados, que producen el mismo contenido total de calcio femoral, no produjeron iguales balances de calcio ni el mismo estímulo sobre el desarrollo de la

matriz ósea (D3=25-OH-D3 mejores que 1,25-HO-D =24,25-HO-D3). Como consecuencia de ello, también difieren en la relación Ca/matriz (1,25-HO-D3=24,25-HO-D3 mejores que D3=25-OH-D3). Mezclas (de metabolitos) equipotentes a 10 mcgr de D3, en base las relaciones de potencia enunciadas más arriba, difirieron, sin embargo, en los balances de calcio, deposición de calcio en el hueso y crecimiento corporal. Todos los suplementos empleados normalizaron igualmente la calcemia, fosfatemia, balance de fósforo y la estructura del cartilago de crecimiento y del aparato de crecimiento subyacente. El balance de calcio se encontró altamente correlacionado con la eficiencia de conversión de alimento en biomasa (y ésta última con el aumento de peso) y a la reducción de la fosfatasa alcalina sérica. Las mezclas ricas en 25-HO-D3 promueven un acelerado desarrollo que no va acompañado con una óptima calcificación de la matriz ósea. Las mezclas ricas en 24,25-HO-D3 producen balances de calcio y aumentos de peso inferiores a las anteriores y mejor calcificación de la matriz ósea. Los resultados obtenidos permiten establecer que el crecimiento es función del balance de calcio sin importar la composición del suplemento. Esta última sin embargo, es decisiva para definir la calidad del tejido óseo.

1990

**PARTICIPACIÓN DE LA VÍA DEL AMP CÍCLICO EN LA ACCIÓN NO GENÓMICA DEL 1,25-DIHIIDROXI VITAMINA D<sub>3</sub> EN MÚSCULO CARDÍACO.** J. Selles, R.L. Boland. Departamento de Biología. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

El 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> produce una estimulación rápida (1-10 min) la captación de Ca en músculo cardíaco de pollos deficientes en vitamina D "in vitro", que puede ser suprimida por bloqueadores de canales de calcio. Simultáneamente se observa una estimulación de la fosforilación de proteínas de membranas microsomales. En el mismo intervalo de tratamiento la hormona incrementa los niveles de AMP cíclico. La forskolina (10 uM), activador de la adenilato ciclasa, y el dibutilil AMP cíclico (10 uM) inducen un perfil temporal de cambios en la incorporación de Ca 45 similar al 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. La nifedipina (30 uM) y verapamil (10 uM) bloquean los efectos de dichos compuestos. En cultivos de miocitos aislados de corazón de embrión de pollo se observan efectos similares de la hormona y activadores de la vía de AMP cíclico. Además, inhibidores específicos de la proteína quinasa A suprimen los efectos rápidos del 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Estos resultados sugieren que proteínas quinasas dependientes de AMP cíclico median la estimulación rápida de la captación de calcio en músculo cardíaco por el 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

**MENSAJEROS INTRACELULARES Y ACCIÓN MITOGÉNICA DEL 1,25-DIHIIDROXI-VITAMINA D<sub>3</sub> EN MIOBLASTOS.** T. Bellido, R. Boland. Departamento de Biología, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

En cultivos de células de músculo embrionario (mioblastos) en fase proliferativa la incubación con 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> (1,25D<sub>3</sub>) (10<sup>-10</sup> M) durante 1-12 h estimula la síntesis de ADN. Se observa una respuesta temprana a 2-4 h de tratamiento seguida de un pico de estimulación máxima a 10 h. Con el fin de esclarecer el mecanismo de acción de la hormona se investigó la posible activación de segundos mensajeros intracelulares. El efecto inicial del esteroide fue reproducido por el activador de la proteína quinasa C: tetradecanoilforbol éster (TPA) en forma dosis-dependiente y específica, ya que el análogo inactivo 4-alfa-forbol no produjo cambios. La respuesta máxima al TPA (100 nM) se obtuvo a 4 h de tratamiento, disminuyendo posteriormente. El inhibidor de la proteína quinasa C estaurosporina bloqueó la acción mitogénica temprana del 1,25D<sub>3</sub>. Forskolina (20 uM), activador de la adenilato ciclasa, y el análogo de AMPc, dibutililAMPc (50 uM), estimularon la proliferación de los mioblastos con efectos máximos a 10 h, reproduciendo la segunda fase de incremento en incorporación de 3H-timidina inducida por 1,25D<sub>3</sub>. Péptidos inhibidores de la proteína quinasa A bloquearon los efectos de 10 h de tratamiento con 1,25D<sub>3</sub> sobre la síntesis de ADN. Las respuestas a 4 h de tratamiento con 1,25D<sub>3</sub> o TPA y luego de 10 h con 1,25D<sub>3</sub> o dibutililAMPc, resultaron inhibidas por el antagonista de canales de calcio nifedipina (10 uM). Nuestros resultados son congruentes con la participación de las quinasas C y A via activación de canales de Ca en la estimulación por 1,25D<sub>3</sub> de la proliferación de mioblastos, y están de acuerdo con la acción regulatoria de la hormona del Ca<sup>2+</sup> intracelular en músculo y el rol del catión en el control del ciclo celular.

**FOTOCONVERSION DE VIT D3 A LO LARGO DEL AÑO EN USHUAIA Y BUENOS AIRES.** M. Ladizesky, Z. Lu, B. Oliveri, N. San Ramón, M. Holick, C. Mautalen. Lab. Osteopatías Médicas, Hosp.de Clínicas, Fac. de Medicina, UBA, Buenos Aires; CADIC, Ushuaia; Vit.D Clin. and Bone Research Laboratory, Boston, University School of Medicine, USA.

La incidencia de raquitismo carencial en el Sur de la Argentina es 8 a 10 veces mayor que en resto del país. Con el objetivo de aclarar esta diferencia hemos comparado la fotoconversión de provitamina D3(7DHC) a previtamina D3 en dos diferentes latitudes: Ushuaia (55°S) y Buenos Aires (34°S). Un día por mes, a mediados de éste y en ambas ciudades, se expusieron al sol ampollas conteniendo 7DHC; la mitad de ellas entre las 10.30 y 14.30hs y el resto entre las 8 y 17hs. Los porcentajes de productos fotoformados fueron determinados por HPLC. En todas las estaciones, la formación de Pre Vit D + D3 fue menor en Ushuaia que en Buenos Aires. Verano: (X ± ES) 6.4 ± 0.8 vs 13.2 ± 1.8. Otoño: 1.2 ± 0.7 vs 6.3 ± 1.3, Invierno: 0.8 ± 0.7 vs 3.6 ± 0.7. Primavera: 3.4 ± 0.5 vs 9.1 ± 1.1 (p<0.02). Para cada mes y latitud, los fotoproductos convertidos en las ampollas expuestas entre las 10.30 y las 14.30hs fueron de magnitud similar a los formados en aquellas expuestas de 8 a 17hs. En Buenos Aires, los niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml) en invierno y verano fueron 18.7 ± 1.7 y 23.5 ± 1.9 respectivamente, (p<0.02). En cambio, en Ushuaia, el 25(OH) circulante invernal fue 9.8 ± 0.7, mientras en verano estos niveles se elevaron a 18.5 ± 1.2 (p<0.001). So concluye que en Ushuaia existe un prolongado período invernal, durante el cual, la incapacidad solar para fotoconvertir Vit D, conduce a una marcada disminución en los niveles séricos de 25 (OH) D.

1991

ESTUDIO DE LOS EFECTOS RÁPIDOS DEL 1,25-DIHIIDROXI VITAMINA D<sub>3</sub> EN CULTIVO DE CÉLULAS DE MÚSCULO CARDÍACO. J. Selles, R. Boland. Departamento de Biología. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca

El 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ejerce "in vitro" efectos rápidos, estimulando la captación de calcio por el miocardio y la fosforilación de proteínas de membrana. Se desarrolló un sistema de cultivo de miocitos aislados de corazón de embrión de pollo. Por tratamiento con Bay K 8644 se estableció la presencia de canales de calcio sensibles a dihidropiridinas. Los miocitos respondieron en forma rápida (3- 10 min) al tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. La hormona estimuló la captación de calcio en forma máxima a una concentración de 10<sup>-10</sup> M. Este efecto fue suprimido por el tratamiento de las células con los bloqueadores de canales de calcio nifedipina (10 μM) y verapamil (10 μM). La incorporación por endocitosis de un inhibidor de la quinasa dependiente de AMP cíclico anuló el efecto del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sobre la captación de calcio. El cultivo en monocapa de miocitos demuestra ser un sistema experimental adecuado para estudiar el efecto del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en músculo cardíaco.

RADIACIÓN UVB SOLAR EN LA ARGENTINA Y SU REPERCUSIÓN EN LA FOTOCONVERSIÓN DE VITAMINA D. M. Ladizesky, Z. Lu, M. Oliveri, M. Guinsburg, N. San Román, S. Díaz, M. Holick, C. Mautalén. Lab. de Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas, Fac. de Medicina. UBA; Serv. Meteorológico Nacional; CADIC (Ushuaia) Argentina; Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory, Boston University School of Medicine, USA.

Para la mayoría de los humanos, la exposición casual al sol es responsable de proveer cantidades adecuadas de Vit D. Una disminución del ángulo cenital y de la correspondiente radiación ultravioleta provocan una depresión en la cantidad de UVB disponible capaz de fotosintetizar Vit D en piel. En regiones de latitudes nórdicas esta situación ha sido descrita como motivo de incrementos de raquitismo carencial. Dado que en latitudes sudamericanas no se han efectuado estudios similares hemos evaluado esta cuestión. Ampollas conteniendo 7DHC (provitamina D) fueron expuestas al sol mensualmente en Buenos Aires (34°S) y en Ushuaia (54°S) y los productos resultantes analizados por HPLC. La radiación UVB en Ushuaia se evaluó con un detector Amundsen Scott, mientras en Buenos Aires fue calculada matemáticamente, considerando la irradiación solar total, latitud y estaciones comparables del hemisferio Norte. Radiación UVB y Vit D potencial formada en Buenos Aires y en Ushuaia (X±ES)

	Radiación UVB (μw/cm2)			% de Vit D fotoformada		
	Buenos Aires	Ushuaia	p	Buenos Aires	Ushuaia	p
Verano	1850±247	752±162	<0.02	12.6±1.7	3.7±1.0	<0.001
Otoño	623±145	142±56	<0.025	4.9±1.7	0.4±0.2	<0.05
Invierno	867±184	258±125	<0.05	5.2±0.9	1.5±0.6	<0.02
Primavera	2268±172	840±118	<0.005	9.8±0.4	5.0±1.4	<0.005

Los resultados indican que los niveles de UVB solar son para cada estación significativamente mayores en Buenos Aires que en Ushuaia. La fotoformación de vitamina D se modifica de manera estadísticamente paralela. En Ushuaia durante abril a agosto, tanto la radiación UVB como la vitamina D fotosintetizada fueron prácticamente no detectables. La UVB en enero fue 3.1 veces mayor en Buenos Aires comparado con Ushuaia y la fotoconversión fue 2.6 veces mayor. En julio, en cambio, la UVB fue 7.8 veces mayor y la fotoconversión 62.0 veces mayor en Buenos Aires que en Ushuaia. Conclusiones: 1) La radiación UVB solar que incide en Ushuaia es insuficiente para fotoformar vitamina D en invierno. 2) En Buenos Aires, modificaciones en la UVB solar no se traducen en alteraciones tan acentuadas de la vitamina D formada. 3) Tanto la disminución de UVB en Ushuaia, como su incapacidad invernal de sintetizar vitamina D pueden constituir en motivo de mayor importancia para explicar la mayor incidencia de raquitismo carencial ya descrita en el sur de nuestro país.

1992

ACCIONES DEL CALCITRIOL SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO EN CÉLULAS MUSCULARES. A. Russo de Boland, S. Morelli, R. Boland. Dpto. Biología Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

Cultivos de mioblastos de embrión de pollo fueron utilizados para caracterizar los efectos del calcitriol sobre la hidrólisis de polifosfoinosítidos y liberación de ácido araquidónico (AA). Ambas respuestas dependen de la dosis de hormona utilizada, siendo máxima a 10<sup>-9</sup> M. La liberación de inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>) es rápida y transiente, siendo máxima al minuto de tratamiento (80 % sobre el control). El efecto sobre diacilglicerol (DAG) es bifásico, produciéndose picos de estimulación al minuto (+105%) y 5 minutos (+600%), este último independiente de la activación de fosfolipasa C (PLC), ya que no es suprimido por neomicina (inhibidor de la hidrólisis de polifosfoinosítidos). La liberación de AA inducida por calcitriol depende del influjo de calcio extracelular y es suprimida por EGTA y el bloqueador de canales de Ca<sup>2+</sup> nifedipina, pero no es afectada por neomicina. El éster de forbol TPA, activador de proteína quinasa C, potencia la liberación de AA-inducida por calcitriol. Temporalmente correlacionada con la liberación de AA, la hormona incrementa la formación de lisofosfolípidos, indicando que el AA liberado por la hormona deriva de la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Los resultados sugieren un rol central de las fosfolipasas C y A<sub>2</sub> en la generación de segundos mensajeros por el calcitriol.

EFECTOS NO GENÓMICOS DEL CALCITRIOL SOBRE EL INFLUJO DE CALCIO EN CÉLULAS INTESTINALES DE MAMÍFERO. V. Massheimer, A. Russo de Boland, R. Boland. Departamento de Biología, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

La hormona esteroideal calcitriol (1,25dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub>) regula el metabolismo de calcio en animales superiores, particularmente en intestino, estimulando el transporte del catión a través de un mecanismo genómico, dependiente de síntesis de novo de proteína. El presente trabajo sugiere la existencia de acciones rápidas, no genómicas, de la hormona, sobre la captación de calcio, en células intestinales (enterocitos) de rata. Ya al minuto la hormona incrementa la captación de Ca<sup>++</sup> en un 35%, la respuesta aumenta en función del tiempo,

observándose un 80% de estimulación a los 10 minutos de tratamiento. La acción estimuladora del calcitriol depende de la dosis utilizada, detectándose cambios significativos entre  $10^{-11}$  M y  $10^{-8}$  M, siendo máxima la respuesta a  $10^{-10}$  M (75% sobre el control). Los efectos del calcitriol dependen de la concentración de calcio del medio extracelular, siendo máximos a 1 mM  $\text{CaCl}_2$  y disminuyendo cuando ésta se aumenta a 2 mM. La respuesta rápida a la hormona es específica, ya que otros derivados mono y dihidroxilados de la Vitamina D [ $25(\text{OH})\text{D}_3$  y  $24\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] son inactivos. Este trabajo evidencia por primera vez la participación de un mecanismo no genómico en la estimulación de la captación de calcio por enterocitos de mamíferos.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL ANÁLOGO CALCIPOTRIOL(MC 903)Y EL  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  SOBRE LOS FLUJOS DE CALCIO EN CÉLULAS MUSCULARES Y ÓSEAS. J. Selles, R. Boland. Departamento de Biología. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

El calcipotriol (1,24 dihidroxi-22-25,26,27-ciclopropil vitamina D3) es un análogo sintético del calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) con una potencia antiproliferativa mayor que la hormona natural, y que exhibe una actividad calcemiente considerablemente menor, por lo cual es de interés terapéutico. Nuestro propósito fue comparar los efectos de este análogo con el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en células musculares, donde la hormona ejerce acciones no clásicas (regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y contracción-relajación) y en una línea celular de osteoblastos, donde la hormona ejerce efectos calciotrópicos. Se midieron los cambios en captación de  $\text{Ca}^{2+}$  producidos por tratamientos cortos con ambos compuestos en cultivos primarios de miocitos aislados de embriones de pollo, comprobando que el análogo MC 903 es más efectivo en la estimulación de la captación del catión que la hormona a concentraciones fisiológicas (90 % vs. 56 %). Concentraciones menores ( $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$  M) de análogo resultaron notoriamente más efectivas que el calcitriol. Observaciones similares se efectuaron con cultivos de mioblastos aislados de músculo esquelético. Sin embargo en osteoblastos de rata de la línea celular ROS-17/2.8 los efectos del MC 903 y calcitriol fueron equivalentes. El conocimiento de las acciones fisiológicas del calcipotriol a nivel celular, en los distintos tejidos *target* del calcitriol puede ser de importancia para el manejo de las dosis y/o efectos colaterales.

VARIACIONES HORARIAS Y ESTACIONALES EN LA RADIACIÓN UVB SOLAR Y FOTOPRODUCCIÓN DE VITAMINA D EN BUENOS AIRES Y USHUAIA. M. Ladizesky, Z. Lu, N. San Román, S. Díaz, M. Holick, C. Mautalen. Sec. Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas, Universidad de Buenos Aires; CADIC (CONICET), Ushuaia; Vit D Skin and Bone Research Lab, Boston University School of Medicine, USA.

Previamente hemos encontrado que la población normal del Sur de la Argentina presenta niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  altamente disminuidos, así como una mayor incidencia de raquitismo. Para comprender estas diferencias hemos estudiado a lo largo del año los cambios diarios en la fotoproducción de vit D y en la UVB solar en Buenos Aires ( $34^\circ$  latitud S) y en Ushuaia ( $55^\circ\text{S}$ ). Una vez por mes, en ambas ciudades, fueron expuestas al sol ampollas conteniendo provit D (7-DHC) entre las 8 y 17 hs. (hora oficial), recambiando las mismas hora por hora. Los porcentajes de  $\text{PreD}_3+\text{D}_3$  fotoproducida se determinaron por HPLC. En cada hora se evaluó la incidencia de UVB solar. Se encontró una correlación significativa entre UVB y % $\text{PreD}_3+\text{D}_3$  en Buenos Aires ( $r=0.73$ ,  $p<0.01$ ) y Ushuaia ( $r=0.71$ ,  $p<0.01$ ). Para cada mes los niveles máximos diarios de UVB y vit D se registraron entre las 11.30-12.30 hs (hora  $60^\circ\text{O}$ ). En este horario y durante todo el año, excepto junio, la radiación UVB en Buenos Aires fue superior a  $112 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  generando %  $\text{PreD}_3+\text{D}_3$  ( $X\pm\text{SE}$ ) superior a  $2.3\pm 0.1\%$ . En Ushuaia, en cambio, la UVB al mediodía entre abril y agosto varió entre 11 Y  $52 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  con una fotoproducción de vit D menor que  $0.68\pm 0.01\%$ . En esta ciudad, desde septiembre hasta marzo, UVB y %  $\text{PreD}_3+\text{D}_3$  fueron mayores que  $100 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  y 1 % respectivamente. Los valores máximos al mediodía se registraron en verano: UVB: (Bs As:  $384\pm 20$ , Ush.:  $131\pm 16 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $p<0.001$ ); % $\text{PreD}_3+\text{D}_3$ : (BsAs:  $9.0\pm 0.8\%$ ; Ush:  $3.7\pm 0.6\%$ ;  $p<0.001$ ). En ambas áreas, la UVB incidente antes de las 11 hs. y después de las 15 hs., fue desde septiembre hasta abril superior a la registrada entre mayo y agosto al mediodía. Resultados similares se obtuvieron para % $\text{PreD}_3+\text{D}_3$  en Buenos Aires. Más de un 60% de la vit D fotoconvertida y de la UVB incidente, ocurre entre las 11 y 15 hs en ambas regiones. Conclusiones: 1) En Ushuaia, la UVB solar incidente en las horas de máxima altura solar, resulta insuficiente para fotoconvertir vit D en invierno y otoño y mínimamente suficiente en el resto del año. 2) En Buenos Aires, la exposición al sol durante la mañana o a media tarde promueve una síntesis cutánea adecuada de vit D durante todo el año.

1996

CONFERENCIA: UPDATE ON THE VITAMIN D ENDOCRINE SYSTEM-1996. A.W. NORMAN, Department of Biochemistry and Division of Biomedical Sciences. University of California, Riverside, CA USA

It is now generally accepted that the biological responses that are mediated by vitamin D occur as a consequence of the integrated actions of  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  interacting with the many receptors for these seco steroids which are present in the over 30 target organs which participate in the vitamin D endocrine system. The biological responses which are principally generated by  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , occur with either or both the nuclear (nVDR) and membrane localized (mVDR) receptors which initiate a signal transduction process involving regulation of gene transcription (nVDR) and the opening of voltage gated  $\text{Ca}^{++}$  channels (mVDR), respectively. There is biochemical evidence that indicates that the nVDR and mVDR are different proteins with ligand binding domains which display unique preferences for structural conformations of potential vitamin D ligands. Recently a membrane receptor for  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  has been identified in the healing callus of a chick tibia which has been subjected to a fracture. Evidence also supports specific biological effects of  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the fracture-healing process. Both  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  are structurally unique among steroid hormones because they possess both the fully intact 8 carbons cholesterol side chain as well as a seco-B triene moiety. Accordingly both molecules are unusually conformationally flexible displaying rotations about the 6 single carbon-carbon bonds and the 25-oxygen of the side chain, its seco-B triene [by s-trans to s-cis rotation about the 6(7) single bond] and its a-ring [by chair-chair inversion due to partial rotation of the A-ring single bonds]. Our recent



research objectives have included a concerted effort to deduce the precise topology of the conformationally mobile 1 alpha 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> as it binds to the receptor to form a receptor-ligand complex [nVDR & mVDR]. Evidence will be presented to support the conclusion that the mVDR and nVDR bind 1 alpha 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> as it binds to ligands possessing different conformations. Specifically the mVDR prefers a 6-s-cis shape of the B-ring. Surprisingly this requirement can be satisfied by a 1 alpha 25(OH)<sub>2</sub>D conventional steroid, e.g 1 alpha 25(OH)<sub>2</sub>D-lumisterol which is permanently locked in a 6-s-cis conformation. Also the seco steroid 1β25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> has been found to be a potent antagonist of the 1 alpha 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – mVDR mediated opening of voltage-gated Ca<sup>++</sup> channels and a recently discovered chloride channel. These conformation issues also apply to 25(OH)D<sub>3</sub> and its interaction with the ligand (substrate) binding domains of the plasma D-binding proteins (DBP) and the renal 25(OH)D<sub>3</sub>-1-hydroxylase and, as well, for 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> binding to its membrane receptor present in the fracture-healing callus. Collectively these insights into the importance of a defined ligand conformation for vitamin D ligands may be of value in the rational design of new vitamin D-related drugs for use in the treatment of certain cancers, as an immunosuppressant, psoriasis and bone diseases, including osteoporosis.

**IMPORTANCIA DEL GLUTATIÓN INTRACELULAR EN LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO ESTIMULADA POR LA VITAMINA D.** N. Tolosa de Talamoni, A. Marchionatti, V. Baudino, A. Alisio. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

La absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> estimulada por la vitamina D ó 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> transcurre con un incremento en el contenido y reactividad de los grupos sulfhidrilos de las proteínas de membrana de borde en cepillo de intestino. Debido a que el glutatión (GSH) es la principal molécula encargada del mantenimiento de la relación tiol/disulfuro de las proteínas de membranas, surgió el interés de conocer su rol en la absorción intestinal de Ca y variables relacionadas. Para ello se empleó DL-butionina-S.R-sulfoximina (BSO) como herramienta para producir depleción de los niveles intracelulares de GSH. Se utilizaron pollos D-deficientes y D-deficientes tratados 24 h antes con una dosis oral de 2000 UI de vitamina D como animales de experimentación. Ambos grupos se dividieron en dos: 1) controles, 2) tratados i.p. con BSO a tiempos y dosis variables según los experimentos. Se midió la absorción intestinal de Ca, el contenido de GSH y de calbindina D<sub>28K</sub> intestinal. Se determinó calcemia, fosfatemia, actividad de fosfatasa alcalina intestinal y captación de Ca<sup>2+</sup> por vesículas de membrana basolateral de duodeno. Los resultados muestran que la transferencia de Ca<sup>2+</sup> desde la luz intestinal a la sangre se redujo con la administración de BSO lo que se correlacionó con descenso de los niveles de GSH intestinal en los animales D-deficientes tratados con vitamina D, efecto que no ocurrió en los D-deficientes. El añadido de monoéster de GSH en la luz del saco intestinal revirtió estos efectos. Calcemia, fosfatemia y calbindina D<sub>28K</sub> intestinal permanecieron inalteradas con el tratamiento de BSO. La actividad de fosfatasa alcalina intestinal mostró inhibición dependiente del tiempo y de la dosis de BSO. La estimulación por la vitamina D de la captación de Ca<sup>2+</sup> por vesículas de membranas basolaterales se redujo también por administración de BSO. Es probable que la depleción de GSH generada por BSO afecte grupos tioles de proteínas involucradas en el transporte de Ca<sup>2+</sup> y/o se bloquee la capacidad antioxidante de vitamina D. Las especies tóxicas reactivas derivadas del oxígeno se incrementarían y, en consecuencia, se afectaría la transferencia de Ca<sup>2+</sup> desde la luz intestinal al plasma.

**UN MECANISMO GENÓMICO ESTARÍA INVOLUCRADO EN EL INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD MALATO DEHIDROGENASA PRODUCIDO POR EL 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.** A. Pérez, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

En estudios previos de este laboratorio se demostró que la administración de vitamina D a pollos raquíticos produce incremento de las actividades oxidorreductasas del ciclo de Krebs en células epiteliales intestinales. El 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> produce un efecto similar al del colecalciferol sobre la actividad malato dehidrogenasa (MDH) (Biochem. and Mol. Biology International 36: 537-544. 1995). Se comprobó además que, la ingesta de una dieta pobre en calcio, condición que lleva a un incremento del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> endógeno, también produce estimulación de la actividad MDH. En este trabajo se comenzaron a analizar los mecanismos que utiliza el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> para desencadenar su acción sobre la actividad MDH. Para dilucidar si el aumento de la actividad enzimática es mediado por mecanismos de acción rápida, se estudió la actividad enzimática en mitocondrias de células epiteliales incubadas con 10<sup>-8</sup> M de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. La actividad enzimática, seguida por desaparición del NADH a 340 nm, no se modificó por la acción del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Sin embargo, la captación de 45 Ca por las células epiteliales intestinales incubadas con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, se incrementó en relación con la captación correspondiente en células controles. La administración de cicloheximida, inhibidor de la síntesis de proteínas, a animales raquíticos produjo disminución de la actividad MDH. En animales raquíticos pero tratados con colecalciferol, el efecto estimulante de la vitamina sobre la actividad de la enzima se bloqueó completamente. Con estos resultados se concluye que: 1) el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> no ejerce un efecto rápido, sobre la actividad MDH, 2) el estímulo de la vitamina D sobre la actividad MDH respondería un incremento de la síntesis de enzima.

**REGULACIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO EN MAMÍFEROS POR CALCITRIOL, PARATOHORMONA Y 17 β- ESTRADIOL** V. Massheimer, G. Picotto, A. Russo de Boland, R. Boland. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca

La absorción intestinal de calcio es un proceso fundamental para el normal desarrollo y funcionamiento del organismo. Para este estudio seleccionamos 3 hormonas relacionadas con la homeostasis general de este catión: calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], de naturaleza esterooidal, regulador por excelencia del transporte intestinal; paratohormona hormona peptídica calciotrópica que actúa principalmente a nivel de hueso y riñón y el 17 β-estradiol esteroide relacionado con el metabolismo del calcio por su efecto a nivel óseo. Utilizando células duodenales aisladas de intestino de rata se estudiaron las acciones no genómicas (1-10 min. De tratamiento) de estas hormonas sobre la captación de calcio. El influjo de calcio es significativamente incrementado (50-150% respecto al control) por las tres hormonas, en un rango de concentración de 10<sup>-12</sup> 10<sup>-7</sup> M. La especificidad del efecto se comprobó utilizando otros metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub>, dehidrotosterona, progesterona, 17gamma-

estradiol, y péptidos inactivos de PTH (7-34 PTH) respectivamente. En muchos sistemas celulares los cambios en calcio están vinculados a la activación de sistemas de segundos mensajeros intracelulares y modulación de canales de calcio. Se estudió la vía dependiente de AMPc. Tres minutos de tratamiento con calcitriol ( $10^{-10}$  M),  $17\beta$ -E<sub>2</sub> ( $10^{-10}$  M), PTH ( $10^{-8}$  M) incrementan la actividad de la enzima adenilil ciclasa en un 145%, 147% y 185% sobre el control respectivamente. En forma semejante los niveles intracelulares de AMPc aumentan significativamente. Tres minutos de tratamiento con calcitriol eleva marcadamente la actividad de la proteína quinasa dependiente de eAMPc. La acción estimuladora de las hormonas sobre la captación de calcio es suprimida por antagonistas de la vía mensajera AMPc y por bloqueadores de canales de calcio (verapamil y nitrendipina). En conclusión estrógeno y PTH al igual que el calcitriol estimulan el influjo de calcio a células duodenales, a través de un mecanismo a nivel de membrana que involucra la activación de sistemas de segundos mensajeros y la modulación de canales de calcio. El rol fisiológico de la acción de estrógeno y PTH sobre el transporte intestinal de calcio, respecto de su regulador principal el calcitriol, podría ser relevante en ciertas patologías renales o durante el envejecimiento celular donde la síntesis y la acción metabólica del calcitriol se ve afectada.

1997

ACTIVIDAD DE LA  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa DE MEMBRANA PLASMÁTICA Y DEL INTERCAMBIADOR  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  EN INTESTINO DE POLLOS NORMALES, DEFICIENTES EN VITAMINA D Y DEFICIENTES TRATADOS CON COLECALCIFEROL. A. Alisio, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba.

El  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina D<sub>3</sub> es el principal derivado metabólico de la vitamina D con actividad hormonal que tiene como principales "blanco" de acción el intestino, el hueso y el riñón. En el intestino, el calcitriol regula finamente la absorción de calcio que transcurre por vía transcelular. Este transporte de calcio puede ser dividido en tres pasos: entrada del calcio a la célula a través del "borde en cepillo", tránsito citoplasmático y salida hacia la lámina propia por la membrana basolateral de la célula epitelial. En esta zona de la membrana plasmática están ubicados dos mecanismos de salida de calcio, la bomba de calcio dependiente de ATP ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa) y el intercambiador sodio-calcio ( $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc), que son proteínas integrales de membrana. En el presente trabajo nosotros estudiamos la actividad de estos transportadores en enterocitos de animales con distinto "status" de vitamina D. Se utilizaron 3 grupos de animales: pollos normales (N), deficientes en Vit. D (-D) y deficientes tratados con una única dosis de 2000 U.I de vit. D 24 hs. antes del sacrificio (+D). Se obtuvieron vesículas de MBL mediante un gradiente de Percoll y se determinaron la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de ATP ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa) y el transporte del catión dependiente de un gradiente de  $\text{Na}^+$  ( $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc) por técnicas de filtración rápida en Millipore con  $^{45}\text{Ca}$  como marcador. Los resultados indican que el principal mecanismo de salida de calcio del enterocito es a través de la bomba de calcio debido a que la actividad del  $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc es aproximadamente 1/3 de la actividad correspondiente a la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa en todos los grupos experimentales. En animales -D, tanto la actividad del  $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc como la de la bomba de calcio estaban significativamente disminuidas con respecto a los valores de los animales N. La administración de una sola dosis oral de colecalfiferol revirtió a las 24 hs la actividad de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa a los valores N mientras que la actividad del  $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc. no se diferenció de la del grupo -D. Estos resultados sugieren que la actividad de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  tanto como la del  $\text{Na}/\text{Ca}$ -Interc son dependientes del estado nutricional de vitamina D del animal. Sin embargo, la regulación de la vitamina D parece ser diferencial ya que la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  responde más rápidamente al tratamiento con colecalfiferol normalizándose tras una dosis suprafisiológica en 24hs.

LA DEFICIENCIA DE CALCIO EN LA DIETA INCREMENTA LA ACTIVIDAD DE FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL Y LA CAPTACIÓN DE  $\text{Ca}^{2+}$  EN ENTEROCITOS CON DISTINTO GRADO DE MADURACIÓN. V. Centeno, G. Díaz de Barboza, A. Marchionatti, R. Nasif, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Se ha demostrado que el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  es el responsable de producir una serie de cambios en las células del epitelio intestinal que, en conjunto, tienen un efecto neto de incremento de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$ . Por otra parte, se conoce que los enterocitos presentan distinto grado de diferenciación celular a lo largo de la vellosidad y que la respuesta al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  varía según el grado de maduración de los mismos. La restricción dietaria de calcio en pollos con adecuado suministro de vitamina D, produce un aumento en la formación del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Surge así el interés de conocer si la deficiencia de Ca en la dieta, produce cambios similares a los ocasionados por el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en el metabolismo del epitelio intestinal y si estos cambios se modifican según el grado de maduración de las células. Para estudiar esto se utilizaron pollos alimentados con una dieta comercial durante 3 semanas a partir del primer día de vida y luego se dividieron en 2 grupos alimentándose a cada uno con una de las siguientes dietas: 1) dieta control [1%Ca ; 0.8%P] y 2) dieta con bajo Ca [0.1%Ca ; 0.8%P]. Los animales se mantuvieron en estas dietas por 10 días y luego se sacrificaron. Se determinó calcemia, fosfatemia y actividad de fosfatasa alcalina intestinal en homogeneizados de mucosa duodenal. A partir de enterocitos con distinto grado de diferenciación, obtenidos por un método de agitación mecánica, se midieron las actividades de fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa y se determinó la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  utilizando  $\text{Ca}^{45}$  como marcador. Los resultados mostraron que los niveles de calcemia y fosfatemia de los animales fueron más bajos después de 10 días de restricción dietaria mineral. La actividad de fosfatasa alcalina intestinal total de mucosa duodenal, así como la de los enterocitos aislados con diferente grado de maduración se incrementó con el tratamiento dietario. La actividad de  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa no se modificó por dicho tratamiento. La actividad de ambas enzimas fue máxima en las células del ápice de la vellosidad y mínima en las células de la cripta. Además, la restricción dietaria de Ca produjo un incremento en la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  en enterocitos duodenales diferenciados e indiferenciados, sin embargo, el efecto fue mayor en las células maduras del ápice. En conclusión, estos resultados muestran que la ingesta de una dieta pobre en Ca produce un incremento en la actividad de fosfatasa alcalina intestinal así como también en el transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  en enterocitos tanto maduros como inmaduros, mientras que la actividad de

$\gamma$ -glutamyltranspeptidasa no se modifica por este tratamiento. Es probable que estos efectos sean mediados por el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  cuya síntesis está incrementada bajo tales condiciones dietarias.

1998

**ANÁLOGOS SINTÉTICOS DEL CALCITRIOL CON ACTIVIDAD OSTEOLÁSTICA ELEVADA.** J. Selles, M. Skliar, S. Benassati, F. Limbozzi, R. Boland. Laboratorio de Química Biológica, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Univ. Nacional del Sur. Bahía Blanca.

El  $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina  $\text{D}_3$  (calcitriol), además de regular la homeóstasis del calcio ejerce potentes efectos sobre la proliferación y diferenciación celular. Existe interés en la síntesis de análogos de la hormona natural con el objeto de incrementar su acción antiproliferativa y diferenciativa y paralelamente disminuir el poder hipercalcemiante para facilitar la aplicación farmacológica. En el presente trabajo se estudiaron 19 nuevos análogos obtenidos introduciendo sustituyentes en la cadena lateral del calcitriol (A. Mouriño y col., Univ. de Santiago de Compostela, España), determinando la actividad para inducir la expresión de marcadores fenotípicos de osteoblastos (fosfatasa alcalina y osteocalcina), estimular el transporte intestinal de calcio (ICA) y ligarse al receptor de vitamina D (VDR). Los cambios en fosfatasa alcalina y osteocalcina se evaluaron en cultivos de la línea osteoblástica ROS 17/2.8 tratados durante 72 hs con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o análogos ( $10^{-10}$  y  $10^{-8}$  M). El ICA se midió in vivo con  $^{45}\text{Ca}$  en asa duodenal de pollos deficientes en vitamina D. La capacidad de ligado al VDR se determinó mediante ensayos de competición con  $^3\text{H}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Las actividades de los compuestos se expresaron relativas a las de la hormona (100%). Se identificaron tres análogos con efectos significativos en la inducción de los marcadores de diferenciación de osteoblastos y menor potencia sobre el transporte duodenal de calcio: 22-homo-24-epi- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  ( $\text{P}_1$ ), 22-homo- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  ( $\text{P}_2$ ) Y 24(s)-ciclopropil- 22-homo-22(E)-eno- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  ( $\text{P}_6$ ). A la concentración de  $10^{-10}$  M, los análogos  $\text{P}_1$  (ICA= 58 %; ligado al VDR= 78 %),  $\text{P}_6$  (ICA = 81 %; ligado al VDR= 85 %) Y  $\text{P}_2$  (ICA= 85 %; ligado al VDR=, 116 %) indujeron cambios en fosfatasa alcalina del 164 %, 117% y 89% con respecto a la hormona, respectivamente. Los 3 compuestos fueron notablemente más efectivos que el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en inducir la expresión de osteocalcina, v.g.  $\text{P}_1$ : 500% Y 190 %,  $\text{P}_2$ : 1100% y 450 %,  $\text{P}_6$ : 475% y 225 % a  $10^{-10}$  M y  $10^{-8}$  M, respectivamente. Los resultados revelan la posibilidad de discriminar las actividades osteoblástica e intestinal del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mediante modificaciones en la cadena lateral de la hormona. Factores no relacionados con la afinidad por el VDR están involucrados en la mayor selectividad de los análogos.

**EL "STATUS" DE VITAMINA D EN POLLOS AFECTA LA ACTIVIDAD DEL INTERCAMBIADOR  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  DE CÉLULAS EPITELIALES DE DUODENO.** A. Alisio, V. Centeno, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

El intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  es un transportador de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de energía en forma indirecta porque funciona a expensas del gradiente de  $\text{Na}^+$  que genera la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa. Se postuló que en el intestino se localiza en la membrana basolateral del enterocito y conjuntamente con la bomba de calcio de membrana plasmática son las moléculas responsables de sacar el calcio de la célula hacia la circulación. Por su parte, el  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina  $\text{D}_3$ , derivado metabólico de la vitamina  $\text{D}_3$ , es el principal regulador hormonal del transporte transcelular de calcio en células epiteliales intestinales. La actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  recibió poca atención en relación con la absorción de calcio y hace unos años se comunicó que la vitamina D no tendría influencia sobre la actividad del mismo. Sin embargo, recientemente se encontró que el  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina  $\text{D}_3$  regularía al intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en riñón, células de hipófisis, etc. Con estos antecedentes fue nuestro interés determinar la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en células epiteliales de duodeno de pollos con distintos "status" de vitamina D, para lo cual se aislaron enterocitos de distintos grupos experimentales: 1) pollos alimentados con una dieta normal, 2) pollos deficientes en vitamina D, 3) pollos D-deficientes tratados con 2000 UI de vitamina  $\text{D}_3$  24 horas antes del sacrificio y 4) pollos normales adaptados a una dieta pobre en calcio (0,1%). Los enterocitos se trataron con ouabaina 0,5 mM por 1 hora para obtener células con alto contenido de  $\text{Na}^+$  intracelular. Luego se midió la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  en un medio que tenía alta concentración de  $\text{Na}^+$  (140 mM) y en una solución con bajo contenido en  $\text{Na}^+$  (6,5 mM). La actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  se determinó por la diferencia de captación en presencia y ausencia del gradiente de sodio. La actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  fue menor en enterocitos de animales D-deficientes que en animales normales y el tratamiento por vía oral con 2000 UI de vitamina  $\text{D}_3$  no revirtió el efecto de la deficiencia. No obstante, la alimentación con una dieta pobre en calcio, que produce un aumento endógeno de  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina  $\text{D}_3$ , aumentó la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  respecto de los animales normales. Los resultados sugieren que la vitamina D tiene un papel en la regulación del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  del intestino, al igual que lo tiene con otras proteínas relacionadas con el metabolismo del calcio como la calbindina  $\text{D}_{28\text{K}}$  y la bomba de calcio.

**LA ADMINISTRACIÓN DE ACETAMINOFENO EN POLLOS INHIBE LAS ACTIVIDADES DE SACARASA Y DE FOSFATASA ALCALINA INTESTINAL.** A. Marchionatti, G. Díaz de Barboza, A. Alisio, N. Gonzales Paz, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Fac. de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

El acetaminofeno (ACF) es una droga muy utilizada como analgésico y antipirético. En altas dosis produce necrosis hepática en seres humanos y en animales de experimentación. El efecto tóxico, atribuido a su metabolito Nacetil-p-benzo-quinonaimina, ha sido asociado a perturbación de la homeóstasis intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  secundaria a la depleción de glutatión (GSH). Recientemente, en este laboratorio se demostró que la depleción de GSH intestinal producida por DL-butionina-S, R-sulfoximina, inhibe la absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  y la actividad de proteínas involucradas en la homeóstasis del  $\text{Ca}^{2+}$  como la fosfatasa alcalina intestinal. En base a estas consideraciones, nos pareció de interés estudiar el efecto de dosis altas de ACF sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  y variables asociadas. Para ello se usaron pollos Cobb Harding de 4 semanas a los que se inyectó por vía intraperitoneal una dosis única de ACF a diferentes tiempos. Se estudió la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  por la técnica del asa duodenal

ligada "in situ". Se determinaron las actividades de fosfatasa alcalina, sacarasa y  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa ( $\gamma$ GT) mediante técnicas espectrofotométricas. La medición de GSH intestinal total se hizo por un procedimiento enzimático. En algunos animales el ACF se colocó en la luz intestinal del asa ligada después de una laparotomía realizada bajo anestesia con éter etílico. Los resultados indican que altas dosis de ACF no modifican la concentración de GSH intestinal ni la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$ . Las actividades de fosfatasa alcalina y sacarasa intestinal, por el contrario, fueron altamente inhibidas, mientras que la actividad de  $\gamma$ GT permaneció inalterada. El efecto inhibitorio sobre la actividad de fosfatasa alcalina fue dependiente del tiempo y de la dosis administrada de ACF. La exposición directa de ACF en la luz intestinal produjo en 30 minutos inhibición de la actividad de fosfatasa alcalina, efecto dependiente de la concentración de la droga. Estos hallazgos indican que, altas dosis de ACF en forma directa o a través de su metabolito activo, inhiben la actividad de enzimas intestinales, efecto que no estaría mediado por la disminución del GSH. En conclusión dosis altas de ACF no alteran la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  en pollos pero inhiben la actividad de enzimas del borde en cepillo del enterocito, lo cual podría producir alteración en la absorción de algunos nutrientes.

1999

1,25(OH)<sub>2</sub>-VITAMINA D<sub>3</sub> ESTIMULA LA VÍA MITOGENICA DE LA MAP QUINASA EN CÉLULAS MUSCULARES: ROL DEL CALCIO. S. Morelli, C. Buitrago, R. Boland, A. Russo de Boland. Departamento Biología, Bioquímica & Farmacia. Univ. Nacional del Sur. Bahía Blanca.

La forma hormonalmente activa de la Vitamina D<sub>3</sub>, el 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], actúa en células musculares (mioblastos) por un mecanismo típico de hormonas esteroideas y otro rápido, a nivel de membrana, estimulando el influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos intracelulares y activando distintas vías de transducción de señales. Además de su rol central en el metabolismo del calcio, la hormona es un importante regulador de la proliferación celular. En este trabajo examinamos la participación de la vía mitogénica de MAP quinasa (MAPK) en la proliferación de células musculares inducida por el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Demostramos que concentraciones fisiológicas de la hormona (1 nM) aumentaron la síntesis de DNA, que fue medida por incorporación de [<sup>3</sup>H]timidina, siendo máxima a las 12 horas de tratamiento (30815 ± 2100 y 43820 ± 3120 cpm./mg proteína, para control y tratados, respectivamente). Se obtuvo evidencia que la síntesis de DNA inducida por la hormona requiere la activación de MAPK ya que fue efectivamente suprimida por PD98059 (10  $\mu$ M), un inhibidor de la fosforilación de MAPK y por genisteína, (100  $\mu$ M), un inhibidor de tirosina quinasas. Comprobamos que el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> estimula la fosforilación y actividad de MAPK, siendo máximo, el estímulo a 1 nM y al minuto de tratamiento. La ausencia de  $\text{Ca}^{2+}$  en el medio extracelular (+EGTA), quelando el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (+BAPTA) ó la presencia de bloqueadores de canales de calcio (verapamil), afectaron significativamente la activación de MAPK dependiente de la hormona. Además, el agente movilizador de  $\text{Ca}^{2+}$  thapsigargin y el ionóforo de  $\text{Ca}^{2+}$  A23187, similarmente al 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, estimularon la fosforilación de MAPK en mioblastos. Estos resultados indican que el  $\text{Ca}^{2+}$  es parte del mecanismo por el cual la hormona esteroidea 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> estimula la proliferación de células musculares a través de la vía MAP quinasa.

2000

ACTIVACIÓN DE TIROSINA QUINASAS EN CÉLULAS MUSCULARES POR LA HORMONA ESTEROIDAL 1,25(OH)<sub>2</sub>-VITAMINA D<sub>3</sub>. A. Russo de Boland, C. Buitrago. Depto. Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

La forma hormonalmente activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], desempeña un rol central en la regulación del metabolismo mineral y también regula otras funciones biológicas incluyendo la proliferación y diferenciación celular. La fosforilación de proteínas en residuos de tirosina, controlada coordinadamente por tirosina quinasas y fosfatasas, es un evento crucial en los mecanismos de señalización hormonal que regulan la proliferación y diferenciación celular. En este trabajo evaluamos la participación del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en la activación de tirosina quinasas en células musculares. Análisis inmunoquímicos revelaron que la hormona estimula, en forma dependiente de la dosis, la fosforilación en tirosina de varias proteínas. Usando anticuerpos específicos en ensayos de Western blot, se identificaron tres importantes "targets" de la hormona: la proteína quinasa de acción mitogénica (MAPK) de 42/44 KDa, la oncoproteína c-myc de 60 KDa y la fosfolipasa C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) de 120 Kda. La hormona incrementó la actividad de la tirosina quinasa citosólica Src. El efecto se observa al minuto (+1 sobre el control) y alcanza un máximo a los 5 minutos (+15 sobre el control). Estudios inmunoquímicos con un anticuerpo anti-fosfotirosina de Src inmunoprecipitada, revelaron que la hormona activa a Src disminuyendo su estado fosforilado. Comprobamos que Src participa en la fosforilación y activación de MAPK inducida por el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ya que PPI, un inhibidor específico de la familia de Src quinasas, bloqueó los efectos de la hormona. En células transfectadas con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el ARNm de Src se suprimen los efectos del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sobre la fosforilación de MAPK, c-myc y PLC $\gamma$ . Estos resultados demuestran que el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> activa en células musculares a MAPK, enzima que regula la proliferación y diferenciación celular, a c-myc, oncoproteína que regula la transcripción del ADN y a PLC $\gamma$ , enzima que hidroliza a los polifosfoinositidos, a través de un mecanismo que involucra a la tirosina quinasa citosólica Src.

EL 1,25-DIHIROXIVITAMINA D<sub>3</sub> INCREMENTA LA ACTIVIDAD DEL INTERCAMBIADOR SODIO/CALCIO DE INTESTINO. V. Centeno, A. Alisio, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Río Ceballos, Córdoba, Argentina.

Introducción: La salida de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) desde el enterocito a la lámina propia se realiza a través de dos mecanismos:  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa de membrana plasmática e intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Evidencias indirectas de nuestro laboratorio indican que la vitamina D afecta la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . El objeto de este trabajo fue demostrar en forma directa el efecto regulador de su función por el colecalciferol o el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> como así el de dietas de bajo contenido en  $\text{Ca}^{2+}$ . Material y Métodos: Se usaron pollos Cobb Harding de 4 semanas de edad. Un

diseño experimental consistió: 1) pollos normales controles, 2) pollos raquíticos, 3) pollos raquíticos tratados con dosis diarias de 50 UI de colecalciferol durante 10 días o una dosis única de 1 $\mu$ g de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  12 horas antes del sacrificio. Otro diseño experimental fue el siguiente: pollos alimentados con dieta normal durante 20 días se dividieron en 2 grupos: 1) controles normales, 2) alimentados con dieta de bajo contenido en Ca $^{2+}$  (0.1% de Ca $^{2+}$ ) por 10 días. Se obtuvieron células epiteliales intestinales aisladas con distinto grado de maduración en las que se determinó la actividad del intercambiador mediante mediciones de velocidades iniciales de captación de Ca $^{2+}$ , marcado con 45 Ca, en presencia y ausencia de un gradiente de sodio. Resultados: La actividad del intercambiador Na $^+$ /Ca $^{2+}$  fue menor en enterocitos de animales raquíticos que en los de los controles normales. Tanto la administración crónica de vitamina D como la inyección de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  a los pollos raquíticos produjo incremento de la actividad del transportados. La adaptación de los animales a dietas de bajo Ca $^{2+}$ , que produjo incremento de los valores circulantes de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  también aumentó la actividad del transportador Na $^+$ /Ca $^{2+}$  intestinal. Estos efectos fueron observados exclusivamente en las células diferenciadas del ápice de la vellosidad. Conclusiones: Se demuestra en forma directa que el calcitriol regula la salida de Ca $^{2+}$  del enterocito alterando la actividad del intercambiador Na $^+$ /Ca $^{2+}$ . El mecanismo de acción de la hormona está en estudio en nuestro laboratorio.

2002

EVIDENCIAS SOBRE EL ROL DE COMPLEJOS DE SEÑALIZACIÓN EN LA REGULACION DEL INFLUJO SOC/TRP POR 1,25(OH) $_2$ -VITAMINA D $_3$  EN OSTEOBLASTOS. C. Baldi, G. Vazquez, J.C. Calvo, R. Boland. Laboratorio de Química Biológica, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Buenos Aires Argentina.

La hormona 1,25(OH) $_2$ D $_3$  ejerce en osteoblastos de rata efectos rápidos o no genómicos. Entre otras acciones, estimula la vía Gq-PLC $\beta$  produciendo IP $_3$  el cual induce la liberación de Ca $^{2+}$  del retículo endoplásmico (RE). En diversos tipos celulares el aumento en Ca $^{2+}$  intracelular causado tanto por agonistas que activan la vía Gq-PLC como por Tapsigargina, un inhibidor de la calcio ATPasa del RE, estimula el influjo capacitativo de cationes (CCE) o "store-operated Ca $^{2+}$  entry (SOC)". Se han obtenido evidencias indicando que los componentes moleculares que median el influjo SOC son las proteínas TRP, las que en invertebrados son reguladas por la proteína INAD. Dicha molécula pertenece a una familia de proteínas que poseen dominios PDZ los cuales permiten interacciones con secuencias citoplasmáticas de subunidades de canales iónicos. Se presume que las proteínas TRP formarían canales iónicos en forma de homo u heterooligómeros. En este trabajo presentamos evidencias moleculares y funcionales de canales SOC en osteoblastos de rata. En estudios previos determinamos la participación de la proteína TRP3 en el influjo SOC utilizando secuencias antisentido anti TRP3 amplificadas por PCR. En este estudio, por la técnica de western blot, empleando anticuerpos anti TRP3 detectamos una banda del peso molecular esperado para TRP3. También, utilizando anticuerpos específicos se obtuvieron bandas compatibles con los pesos moleculares de TRP4 y TRP6. Paralelamente se amplificaron dos secuencias de DNA que presentaron un 80% de homología con *Multi PDZ domain protein* y un 100% de homología con HINAD. La secuencia antisentido (AS) correspondiente al fragmento amplificado por PCR de HINAD fue microinyectada intranuclearmente en osteoblastos de manera de bloquear la expresión de dicha proteína y ver la participación de la misma en el influjo SOC. Se observó una disminución en la entrada del catión Sr $^{2+}$  en las células tratadas con AS respecto de la *scrambled*, cuando la depleción de los depósitos se indujo con tapsigargina. Similares resultados fueron obtenidos cuando la depleción de depósitos intracelulares se produjo con 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . La suma de estas evidencias sugiere la existencia de un complejo supramolecular de señalización en osteoblastos.

MECANISMO DE ACTIVACIÓN DE PLC $\gamma$  POR 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -VITAMINA D $_3$  EN CELULAS MUSCULARES C. Buitrago, V. González Pardo, A. Russo de Boland. Dept. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca

Previamente demostramos que la hormona esteroidea 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -vitamina D $_3$  [1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ ] activa a la tirosina quinasa citosólica c-Src y estimula la hidrólisis de PIP $_2$  por la fosfolipasa C (PLC) generando inositol trisfosfato (IP $_3$ ) en células musculares. En este trabajo estudiamos si el 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  induce la fosforilación y translocación a membrana de PLC $\gamma$  y el mecanismo involucrado en la activación de esta isoenzima. Comprobamos que la hormona induce la fosforilación de PLC $\gamma$  en residuos de tirosina y aumenta la asociación de PLC $\gamma$  a membrana, la que correlaciona temporalmente con su fosforilación. El inhibidor de tirosina quinasa, genisteína, bloqueó la fosforilación de PLC $\gamma$ . Inhibiendo la actividad de c-Src quinasa inducida por 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  con PP1 o transfectando las células con oligonucleótidos dirigidos contra el ARNm de c-Src, se previene la fosforilación en tirosina de PLC $\gamma$  inducida por 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ . La fosforilación de esta isoenzima fue también bloqueada por wortmanina y LY294002, dos inhibidores estructuralmente distintos de la fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K), enzima que produce PIP $_3$ , el cual activa a PLC $\gamma$  interactuando con sus dominios SH2 y PH. La hormona también aumenta la asociación de c-Src y PI3K con PLC $\gamma$  e induce la fosforilación en tirosina de p85, la subunidad regulatoria de PI3K. La fosforilación de PLC $\gamma$  correlaciona temporalmente con su redistribución a membrana, sugiriendo que la fosforilación y translocación a membrana de PLC $\gamma$  son dos eventos interdependientes. Los inhibidores de c-Src y PI3K, PP1 y LY294002, previenen en gran parte la translocación a membrana de PLC $\gamma$  inducida por 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ . Estos resultados indican que la tirosina quinasa citosólica c-Src y PI3K desempeñan un rol indispensable en las cascadas de señalización del 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  que conducen a la activación de PLC $\gamma$ .

ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO DEL GEN DEL RECEPTOR DE VITAMINA D Y DEL GEN DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS SANAS Y OSTEOPORÓTICAS DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA. M. Binci, M. Ulla, A. Pérez, M. Rivoira, V. Centeno, V. Elías, B. García, N. Tolosa de Talamoni.

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba y Centro de Endocrinología, Osteología y Metabolismo, Córdoba

En este estudio se analizó el polimorfismo del gen del receptor de estrógenos (RE) y el de vitamina D (RVD) en relación con la densidad mineral ósea (DMO) y los valores séricos del procolágeno amino terminal (PINP), marcador de formación ósea procedente del metabolismo del colágeno. Para ello, se utilizó una muestra poblacional de la ciudad de Córdoba constituida por 144 mujeres postmenopáusicas (74 sanas y 70 osteoporóticas vírgenes de tratamiento). Se obtuvo el ADN de sangre entera y, mediante el uso de primers específicos, se amplificó el segmento deseado de cada gen por PCR, el cual fue cortado con la restrictasa BsmI (para RVD) o con las restrictasas PvuII y XbaI (para el RE). Los genotipos PP, XX y BB representan los homocigotas sin sitios de restricción para las enzimas correspondientes, los genotipos pp, xx y bb, homocigotas con sitios de restricción y Pp, Xx y Bb constituyen los heterocigotas. El PINP se dosó en suero por RIA, y la calcemia y fosfatemia por métodos espectrofotométricos. Se obtuvieron las siguientes frecuencias genotípicas: para el gen del RVD: BB:24,3%, Bb: 55,5% y bb: 20,2%; para el gen del RE con la enzima Xba I : XX: 12,93%, Xx: 57,75% y xx: 29,32% y con la enzima Pvu II, PP: 18,02%, Pp: 52,25% y pp: 29,73%. No se observaron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas entre la población sana y la osteoporótica, tanto para el gen de RVD como para el de RE. La DMO no mostró correlación con los genotipos estudiados. El marcador óseo PINP presentó valores significativamente más altos en la población osteoporótica que en la población sana cuando la edad era superior a los 60 años (sanas:  $37.63 \pm 4.92$  ug/l, osteoporóticas:  $52.67 \pm 5.97$  ug/l,  $p < 0.05$ ), mientras que los valores séricos de Ca ( sanas:  $8.94 \pm 0.09$ , osteoporóticas:  $9.02 \pm 0.08$  mg/dl) y P ( sanas:  $3.66 \pm 0.14$ , osteoporóticas:  $3.34 \pm 0.16$  mg/dl) fueron similares en ambas poblaciones en todos los grupos etarios. No se observó correlación entre los genotipos analizados y los valores séricos de PINP, Ca y P. En conclusión, los resultados indican una falta de correlación entre la DMO y los genotipos del receptor de vitamina D y del receptor de estrógenos en mujeres postmenopáusicas de la ciudad de Córdoba. Además, los valores séricos de PINP no se modifican de acuerdo con el polimorfismo de estos genes. Es posible que otros genes candidatos como marcadores de osteoporosis puedan ser de mayor utilidad tanto para el diagnóstico como pronóstico de esta patología.

2004

MODELO EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA DE VITAMINA D Y OSTEOPENIA ESTABLECIDA. S. Zeni, S. Mastaglia, P. Mandalunis. M.C. De Grandi, B. Oliveri, J. Somoza, S. Friedman. Sec. Osteopatías Médicas, Hosp. Clínicas, UBA. Cát. Bioquímica Gral. y Fisiología. Fac. Odontología. UBA.

La insuficiencia de Vitamina D (Vit D) afecta negativamente al metabolismo mineral y óseo. Niveles normales de 25HOD se logran mediante exposición a radiación UV y/o ingesta adecuada. La ovariectomía bilateral (OVX) en ratas acelera el metabolismo óseo con un desplazamiento hacia la fase resorptiva dando lugar a pérdida de hueso que, en el tiempo, lleva a osteopenia generalizada. Con el fin de poder determinar si el éxito de las terapias antiresorptivas dependen de niveles óptimos de Vit. D, nuestro objetivo fue tratar de obtener un modelo experimental de insuficiencia de Vit. D y osteopenia establecida. Ratas Wistar adultas fueron OVX. Luego de 15 días y durante 90 los animales recibieron el siguiente tratamiento: Grupo 1 (n=8) dieta con Vit.D bajo luz blanca del bioterio, Grupo 2 (n=16) dieta sin Vit.D bajo luz roja. Paralelamente 8 ratas SHAM se tomaron como control absoluto recibiendo Vit. D y luz blanca. (Grupo 3 ). A los 60 días (75 días de estudio=To) se sacrificaron 8 animales del grupo 2. A To y a los 90 días de tratamiento (105 de estudio=Tf), se realizó una densitometría de esqueleto total (Lunar DPX) [DMO (CL)=DMO de columna lumbar] y se extrajo sangre donde se analizó: sCTX (ELISA) y 25HOVit D (RIA). Dos y 12 días previos al sacrificio se inyectó tetraciclinas para histomorfometría (Volumen óseo =BV/BS% y Superficie Resorbida=ES/BS%) sobre tibia proximal.

	deltaDMO(CL)	Tf sCTX	To25OHVitD	Tf25OHVitD	BV/BS%	ES/BS%
Grupo 1	-5.3±2.4b	204±12.9a	45.8±4.1a	46.5±3.9a	14.6±2.1b	28.5±2.2a
Grupo 2	-7.8±2.0b	231±11.4b	12.6±1.3b	10.8±0.8b	10.7±3.1c	33.5±1.9b
Grupo 3	2.5±1.9a	181±13.2c	50.3±2.1a	52.1±2.9a	28.2±3.4a	17.5±3.4c

Letras diferentes indican un  $p < 0.05$

Niveles de 25HOVitD a To observado en animales OVX sin recibir ni Vit D endógena ni exógena demuestran que se logra una insuficiencia en dicha vitamina. Esta deficiencia es mayor al final del estudio (90 días de tratamiento). Asimismo los parámetros de resorción tanto bioquímicos (sCTX) como histológicos (ES/BS%) fueron más elevados en insuficiencia de Vit.D; consecuentemente su masa ósea se encontró más deteriorada tanto por densitometría [DMO (CL)] como por histología (BV/BS%).

En conclusión: bajo las condiciones de este estudio experimental se logra un modelo de insuficiencia de vitamina D y osteopenia que podría ser utilizado en la evaluación de drogas antiresorptivas.

ACCIONES DEL  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-VITAMINA D}_3$  EN CÉLULAS DE MÚSCULO ESQUELÉTICO: SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR A TRAVÉS DE MAPKs. C. Buitrago, A. Russo de Boland, R. Boland. Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

El  $1\alpha,25\text{-dihidroxi-vitamina D}_3$  ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), metabolito hormonalmente activo de la vitamina D, regula la homeostasis del calcio y la formación del hueso en los vertebrados. El músculo también es un tejido target para la vitamina D. Se conocen miopatías severas, caracterizadas por alteraciones en la contractilidad y atrofia pronunciada, que se presentan durante el déficit de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en enfermedades del riñón (sitio de síntesis de la hormona) o a causa de carencia de vitamina D en la dieta. En el músculo esquelético, el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  controla los niveles citoplasmáticos de  $\text{Ca}^{2+}$  participando en la contracción y promueve la proliferación y diferenciación de mioblastos. Existe poca información acerca de los mecanismos intracelulares por los cuales la hormona ejerce este efecto promotor del crecimiento. Nuestras investigaciones previas mostraron un aumento significativo en la proliferación de cultivos primarios de células de músculo esquelético expuestos al  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Las vías de las

MAPKs (proteínas quinasas activadas por mitógenos), en particular la p38 quinasa, han sido involucradas en procesos de inflamación, crecimiento y diferenciación celular. El citoesqueleto de actina juega un papel importante en la regulación de los efectos proliferativos y de diferenciación muscular. La activación de p38 vía MAPKAP-quinasa2/HSP27 (proteína de shock térmico) modula la polimerización de la F-actina promoviendo la proliferación celular. En este trabajo, utilizando como modelo experimental la línea C2C12 de células musculares esqueléticas, demostramos que el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  activa las vías de señalización de la familia MAPK p38 y JNK (c-jun quinasa NH2-terminal). Con varias concentraciones de la hormona se detectó una rápida activación (fosforilación) de ambas quinasas con diferentes perfiles temporales, observándose máxima fosforilación de las enzimas a dosis fisiológicas de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (1 nM). Además, el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  indujo en la línea C2C12 la estimulación de MAPKAP-quinasa 2 y posterior fosforilación de HSP27 dependientes de la activación de la p38 quinasa. Estudios adicionales nos permitirán elucidar los eventos de señalización involucrados en la etapa final de regulación de la proliferación de células musculares por el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

2005

ESTIMULACION DE CASCADAS MITOGENICAS EN CELULAS INTESTINALES POR PTH Y  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -VITAMINA  $\text{D}_3$ . N. Buzzi, V. Gonzalez Pardo, R. Boland, A. Russo de Boland. Depto. Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

Previamente demostramos que la hormona paratiroidea (PTH) y la hormona esteroidea  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina  $\text{D}_3$  [ $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] activan a la tirosina quinasa citosólica c-Src en células intestinales (enterocitos) de rata, la cual, a su vez participa en la fosforilación y activación de las MAP quinasas ERK1 y ERK2. En células de mamíferos se han identificado tres familias de MAP quinasas: ERK1/2, JNK1/2 y las p38 MAPKs. Las tres familias de MAP quinasas son activadas por quinasas (MAP quinasa quinasas) de especificidad dual, que las fosforilan en residuos de tirosina y treonina. En este trabajo investigamos si estas hormonas son capaces de activar a otros miembros de la familia de MAP quinasas. Nuestros resultados demuestran que el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  induce la fosforilación y activación de p38 MAPK en enterocitos de rata. La respuesta depende del tiempo y de la dosis, con efectos máximos a 2 min (+300%) y a 1nM. Contrariamente a la hormona esteroidea, PTH disminuye, dentro de los 15-30 min, la fosforilación y actividad basal de p38 MAPK. La fosforilación de p38 MAPK-dependiente de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  es suprimida por el inhibidor selectivo de esta quinasa, SB 203580. La quelación del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular con EGTA, la inhibición de c-Src con PP1 o la inhibición de la proteína quinasa A (PKA) con Rp-cAMP, atenúan los efectos de la hormona. La estimulación de los enterocitos con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (1 nM) o PTH (10 nM) también provoca la fosforilación y activación de JNK1/2. El efecto de ambas hormonas sobre JNK1/2 es transiente, siendo máxima la respuesta a 1 min (+200%) y 2 min (+300%) para  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y PTH, respectivamente. El tratamiento con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  resulta en una rápida inducción de la expresión de c-Fos (+100%, 5 min), la que es bloqueada por SB 203580 y parcialmente suprimida por el inhibidor de ERK1/2, PD 98059, mientras que el tratamiento con PTH no modifica los niveles de la oncoproteína. Los resultados de este trabajo sugieren que PTH y  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  regulan diferencialmente las cascadas de p38 MAPK y JNK1/2 en células intestinales y que p38 MAPK desempeña un rol central en la inducción de la oncoproteína c-Fos por el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , demostrando que los efectos rápidos de esta hormona, que se manifiestan en segundos-minutos, inducen la regulación secundaria de genes que resultan en los efectos genómicos

## MISCELÁNEAS

[Volver a índice](#)

2004

LOS COMPUESTOS UTILIZADOS EN LOS PROTOCOLOS DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR) AFECTAN EL METABOLISMO VASCULAR. J. Sellés, J. Mendiberri, N. Polini, V. Massheimer. Cátedra de Análisis Clínicos II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. CONICET

El período postmenopausico implica endocrinamente la disminución de los niveles circulantes de estrógenos y progesterona y además produce alteraciones a nivel óseo y vascular. Se han propuesto terapias sustitutivas con estrógenos combinada con progestágenos (THR) ó administración de fitoestrógenos, para contrarrestar estos trastornos. Cuál es el efecto de estos compuestos sobre endotelio y células musculares lisas vasculares?. El óxido nítrico (NO) y las prostaciclina (PGI2) constituyen dos de los principales mensajeros del tejido vascular, siendo responsables de la regulación del tono vascular y del mantenimiento de las propiedades antiaterogénicas de los vasos. Utilizando anillos de aorta aislados de ratas fértiles como modelo experimental, estudiamos los efectos de 17-beta estradiol (E2), estrona (E1), progesterona (Pg) y genisteína (fitoestrógeno) sobre la producción de estos compuestos vasoactivos. El tratamiento "in vitro" con E2 y E1 (0.1 - 10 nM) y Pg (1-100 nM) incrementó significativamente la producción de NO (1.06 vs 2.3; 2.81; 2.4 pmolNO/mg prot. control vs E2;E1; Pg respectivamente; P< 0.05). El efecto observado es de tipo no genómico (1-10 min. tratamiento), independiente de la síntesis de proteínas (no fue suprimido ni por cicloheximida ni por actinomicina D). La acción estimuladora sobre la óxido nítrico sintasa (NOS) es específica de sexo y para esteroides ováricos. Se demostró que E2 y E1 activan NOS por mecanismos diferentes, en forma dependiente de calcio para E2 y en forma independiente de calcio para E1. Utilizando  $^3\text{H}$  araquidonato como precursor estudiamos el efecto de los compuestos sobre la regulación de la ciclooxigenasa (COX). Los 3 esteroides ováricos inducen una potente acción estimuladora sobre la síntesis de PGI2 (107; 48; 93% sobre el control Pg; E2; E1 respectivamente, P< 0.01) en forma dosis dependiente (1-100 nM). El fitoestrógeno genisteína también modula la actividad de las enzimas NOS y COX. Se observó que 30 minutos de tratamiento con genisteína 10 uM estimula la producción de NO (50% sobre el control, P< 0.05) y de PGI2 (42% sobre control, P< 0.01). Estos resultados aportan evidencias que los

compuestos utilizados en la sustitución hormonal, a concentraciones fisiológicas, regulan el metabolismo vascular, favoreciendo la síntesis de NO y PGI<sub>2</sub>.

LA AUSENCIA DE FUNCION OVARICA AFECTA LA REGULACION DE LA FUNCION VASCULAR POR ESTROGENOS Y PROGESTAGENOS. V. Massheimer, N. Polini, C. Alvarez, S. Benozzi, J. Sellés. Cátedra de Análisis Clínicos, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. CONICET

La declinación de la función ovárica que se produce en la menopausia se caracteriza por la disminución de los niveles plasmáticos de las hormonas aportadas por el ovario: estrógenos y progesterona (Pg). La pérdida de los estrógenos se asocia a disfunciones óseas (osteoporosis) y a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Respecto a los estrógenos, si bien los niveles circulantes de estradiol (E2) disminuyen, la estrona (E1) se mantiene debido a la síntesis periférica extraovárica. En nuestro laboratorio hemos demostrado que E2; E1 y Pg regulan el metabolismo vascular en la edad fértil. En este trabajo estudiamos la regulación de la función vascular por estrógenos y Pg en la postmenopausia. Para ello como modelo experimental empleamos anillos de aorta aislados de ratas hembras jóvenes bilateralmente ovariectomizadas (OVX) ó en ratas seniles sin actividad ovarica (REB) expuestas a 5 min. de tratamiento "in vitro" con concentraciones fisiológicas de E2; E1 y Pg. Observamos que el estímulo en la producción de NO inducido por E2; E1 en ratas fértiles (REN), desaparece en los animales REB (116 y 156 vs 8 y 4 % sobre control E2; E1 en REN vs REB respectivamente). Resultados semejantes se obtuvieron con Pg. Para discernir si la ausencia de estímulo es debido a la privación hormonal ó al envejecimiento, se midió el NO en anillos de aorta de ratas OVX. Los tratamientos con E2; E1 y Pg tampoco evidenciaron diferencias significativas en la síntesis de NO sugiriendo que la falta de función ovárica y no la edad es la responsable de la alteración de la respuesta. Se midió los niveles de NO luego del tratamiento directo con acetilcolina, agonista natural del tejido vascular. Cinco minutos exposición a acetilcolina aumentó significativamente el NO en los tres grupos (REN, REB y OVX), descartándose así la posibilidad que la falta de respuesta del tejido de debiera a cambios en la viabilidad del mismo. Finalmente, medimos la producción de NO en ratas REB suplementadas con estradiol (50 ug de E2/kg de peso/día). Se comprobó que la administración de estradiol recupera la falta de estímulo al tratamiento rápido con estrona 10 nM ( 4 vs 71 % sobre control, REB vs REBSuplementadas con E2). Estos resultados sugieren que la pérdida de la función ovárica altera la capacidad del tejido vascular de ser regulado por los esteroides ováricos.

2005

MENADIONA ALTERA SISTEMAS MOLECULARES REDOX DE MITOCONDRIAS DE ENTEROCITO. A. Marchionatti, A. Pérez, G.E. Díaz de Barboza, N. Tolosa de Talamoni. Lab. "Dr. F. Cañas", Cát. Bioquímica y Biología Molecular, Fac. Cs. Médicas, U. N. de Córdoba

Menadiona es un componente quinona con aplicaciones en terapia anti-tumoral y en el tratamiento de la osteoporosis. Altas dosis son citotóxicas, y esta toxicidad es atribuida a mecanismos tales como el estrés oxidativo y arilación de tioles celulares. En un trabajo previo, demostramos que una simple dosis alta de menadiona (MEN) disminuye significativamente la absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> e incrementa en forma transitoria la actividad de enzimas citosólicas del sistema antioxidante tales como superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) (Marchionatti A.M. y Tolosa de Talamoni N., Free Radical Research Internacional 2004, Ed. Puntarulo S. y Boveris A., Medimond, Bologna, Italia, pág. 349-352). El presente trabajo tiene por objeto dilucidar si los mecanismos oxidativos y los sistemas antioxidantes de mitocondrias de intestino de pollo son también susceptibles a alteraciones desencadenadas por una sola dosis alta de MEN. Los animales experimentales utilizados fueron pollos normales de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial, los cuales se dividieron en dos grupos: 1) controles y 2) tratados intraperitonealmente con 2.5 µmol of MEN/kg de peso corporal, 30 ó 60 minutos antes del sacrificio. Se aislaron mitocondrias de homogeneizado de mucosa intestinal y se realizaron las siguientes determinaciones: contenido de glutatión (GSH) mitocondrial por técnica enzimática, actividad de enzimas mitocondriales del sistema antioxidante (SOD, CAT y Glutatión peroxidasa (GPX)) y enzimas oxidoreductasas dependientes de NAD (α-cetoglutarato deshidrogenasa (α-CGDH) y malato deshidrogenasa (MDH)) mediante técnicas espectrofotométricas. En cortes histológicos de intestino se midió apoptosis vía fragmentación del ADN usando la técnica in situ de la deoxynucleotidil transferasa terminal (TUNEL).

Los datos revelaron que a los 30 minutos después del tratamiento con MEN, el contenido de GSH disminuyó significativamente (Control, n=9, 2,87 ± 0,35 vs +MEN, n=10, 2,14 ± 0,18\* nmoles/mg de prot., \*p < 0,05), efecto que se acompañó con disminución de la actividad de la enzima MDH (Control, n=3, 1,24 ± 0,03 vs +MEN, n=4, 1,06 ± 0,02\* µmoles de NAD+/min.mg de prot. \*p < 0,05), e incremento de SOD (Control, n=6, 0,54 ± 0,08 vs +MEN, n=4, 0,90 ± 0,07\* U/mg de prot. \*p < 0,05), y GPX (Control, n=6, 7,34 ± 1,61 vs +MEN, n=4, 18,04 ± 3,90 nmoles/mg de prot., \*p < 0,05). También se observó por microscopía óptica incremento en la fragmentación del ADN, índice de apoptosis celular, en cortes histológicos de intestino de pollos tratados con MEN en comparación con intestinos controles. A la hora post-tratamiento, el contenido de GSH retornó a valores normales, no así las actividades de MDH y de α-CGDH que permanecieron inhibidas. Las actividades enzimáticas del sistema antioxidante permanecieron incrementadas a la hora post-tratamiento, mientras que la de CAT no se modificó en ninguno de los tiempos estudiados. Los datos sugieren que una sola dosis de MEN produce estrés oxidativo en mitocondrias intestinales debido a la depleción de GSH mitocondrial, quizás como consecuencia de aparición de radicales libres hidroxilos, lo cual resulta en inhibición de las actividades de oxidoreductasas del ciclo de Krebs. Las enzimas del sistema antioxidante de dichas organelas, SOD y GPX, incrementan su actividad como respuesta compensatoria a la agresión química. El aumento de la fragmentación de las hebras del ADN desencadenado por MEN indica que la droga potencia la apoptosis celular, posiblemente por incapacidad de los enterocitos de efectuar reparación completa del estrés oxidativo, que no sólo afecta a los sistemas citosólicos sino también a las organelas intracelulares.



# INVESTIGACIONES CLÍNICAS:

## FISIOLOGÍA Y ENFERMEDADES DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

### INVESTIGACIONES EN DIFERENTES ESTADOS FISIOLÓGICOS: EMBARAZO Y AMAMANTAMIENTO

[Volver a índice](#)

1987

LÍQUIDO AMNIÓTICO. MODIFICACIONES DE SU CONTENIDO CÁLCICO DURANTE EL EMBARAZO NORMAL. I. Rosillo, F. Nicastro. Departamento de Patología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Rosario.

Se ha comprobado la existencia de un mecanismo de transporte activo de calcio madre/feto, que es probablemente responsable de la relativa hipercalcemia fetal al final de la gestación. La homeóstasis cálcica del feto normal es muy poco conocida. La determinación de la composición del líquido amniótico (LA) es una aproximación frecuentemente empleada para evaluar la fisiología del feto. Se midió la concentración de calcio total e iónico ( $\text{Ca}^{++}$ ) en 92 muestras de LA provenientes de embarazos de 30 a 42 semanas. La concentración de calcio ligado se calculó por diferencia entre las mediciones anteriores. La concentración de calcio total en LA se encontró significativamente correlacionada con la edad fetal ( $r = -0.52$ ,  $p < 0.01$ );  $4.8 \pm 0.9$  mEq/l a las 30-32 sem.,  $3.4 \pm 0.8$  mEq/l a las 40-42 sem.). La concentración de calcio iónico en cambio no se encontró relacionada con la edad fetal (promedio general  $2.3 \pm 0.34$  mEq/l); la constancia de este parámetro en un período donde aumenta la masa cálcica fetal sugiere que el  $\text{Ca}^{++}$  en el LA depende del control materno más que del fetal. El calcio ligado fue  $54 \pm 10\%$  (30-32 sem.) y  $39 \pm 12\%$  (40-42 sem.). Resulta llamativo el elevado porcentaje de calcio ligado teniendo en cuenta el bajo contenido proteico de LA y sugiere la presencia de ligando/s de bajo peso molecular. Es posible que la disminución de la concentración de calcio total en LA, a medida que progresa el embarazo sea el resultado de varios factores que actúan solos o en combinación, entre ellos: a) dilución por aumento en el volumen de LA, b) mayor demanda fetal y por consiguiente menor calciuria fetal, c) consecuencia parcial de la reducción de la concentración proteica del LA.

1993

INDICADORES DEL METABOLISMO DEL CALCIO EN LAS EMBARAZADAS PREECLÁMPTICAS. D. Sarano, A. González, A. Sánchez, J. Belizán, L. González. Centro Rosarino de Estudios Perinatales.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre ingesta de calcio en el embarazo y preeclampsia y que esta patología se asocia con hipocalciuria. Una reciente investigación de nuestro Centro mostró que la suplementación con calcio disminuye la prevalencia de preeclampsia. El presente estudio tiende a explorar cambios bioquímicos que se producen en las embarazadas preeclámplicas con el objeto de investigar mecanismos asociados entre la ingesta de calcio y la preeclampsia. Para ello se realizaron extracciones sanguíneas y recolección de orina de 24 horas en 1 embarazadas con preeclampsia proteinúricas. Se tomaron 11 controles con similares características de edad y amenorrea. Los resultados encontrados fueron los siguientes:

	PTH Pg/ml	1-25 Vit. D pg/ml	NcAMP	Ca/creaturinario
Preeclámplicas, n=16	$24.2 \pm 7.4$	$51.4 \pm 2.9$	$1.04 \pm 0.05$	$0.117 \pm 0.09$
Controles n=11	$16.4 \pm 3.9$	$112.7 \pm 4.9$	$1.82 \pm 0.08$	$0.162 \pm 0.09$
p	N.S	<0.01	<0.01	N.S

\*(Promedio (ES))

Las preeclámplicas muestran valores más altos de PTH y más bajos de 1-25 Vit. D, NcAMP y calcio/creatinina urinarios. Estos cambios coinciden con lo reportado en la literatura por otros autores. Se concluye que la preeclámptica manifiesta cambios relacionados con un déficit de calcio (elevación de PTH, hipocalciuria) con una disminución de cambios compensadores (disminución de 1-25 Vit. D).

CONCENTRACIONES CIRCULANTES DE CALCIO (CAS), FÓSFORO (PS), MAGNESIO (MGS) Y FOSFATASAS ALCALINAS (FAL) EN SANGRE MATERNA Y DE CORDÓN UMBILICAL DE 36 PARTOS NORMALES EN LA

PROVINCIA DE BUENOS AIRES. C. Tau, G. Sager, L. Del Río, S. Villafañe, L. Caratozzolo. Sección de Metabolismo Cálculo y Óseo, Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan y Servicio de Pediatría de la Maternidad de La Plata.

El intercambio materno fetal de minerales es necesario para el adecuado desarrollo esquelético del feto durante la gestación. El transporte activo de calcio por la placenta hace así al feto relativamente hipercalcémico con respecto a la madre. El objetivo de este estudio es el de conocer los niveles séricos de Cas, Ps, Mgs, FAL de las madres y del cordón umbilical en una muestra de población de la Maternidad de La Plata. En el momento del parto, muestras de suero fueron tomadas simultáneamente en el mes de septiembre en 36 mujeres embarazadas normales (edad  $X \pm DS$ :  $26 \pm 6.31$  años) y de cordón umbilical (17 ? y 19 ? recién nacidos normales, Apgar 9-10, edad gestacional ( $X \pm DS$ ):  $39.4 \pm 1.46$  sem., peso:  $3.4 \pm 0.49$  kg) para medir calcemia corregida con proteínas (CasC), Ps, Mgs y FAL. Previamente todas las madres pasaron una cuidadosa encuesta para conocer los datos personales del embarazo, suplemento vitamínico, lácteos, educación y vivienda. Cas y Mgs se midieron con espectrofotómetro de absorción atómica Varianza 145.Ps y FAL fueron medidos con autoanalyser Gilford Impact 400E. Proteínas totales se midieron con el método colorimétrico de Biuret. Ninguna madre recibió suplemento de vitamina D y sólo dos recibieron suplemento cálcico. El aporte cálcico por lácteos fue de aproximadamente  $586 \pm 266$  mg/día ( $X \pm DS$ ) durante el tercer trimestre.

X±DS	CasC mg/dl	Ps mg/dl	Mgs mg/dl	FAL UI/l	Pr mg/dl
Madres n=36	9.31±0.93*	3.88±0.68*	1.70±0.18*	196±52	6.92±0.86
v. ref.	8.4-10.4	2.51-4.71	1.63-2.21	45 - 250	
Bebés n=36	11.0±0.85*	5.51±0.86*	1.75±0.16*	276±116	5.89±0.83
v. ref.	10.6±0.74	5.96±1.26	1.71±0.46	150 - 550	

\*r=0.536 \*r=0.404 \*r=0.519, p<0.001 p<0.01 p<0.001

Los valores de CasC, Ps, Mgs y FAL son más elevados en sangre venosa de cordón que en el compartimento materno. Los niveles de Cas, Ps, y Mgs del cordón se correlacionan positivamente con los de la madre. Los valores séricos de CasC, Ps, Mgs son normales en sangre materna y cordón con adecuados niveles para la mineralización esquelética fetal.

1996

COMUNICACIÓN DE UN CASO: OSTEOPOROSIS POST-PARTO R. Guelman, L. Plantalech, E. Ortolan. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano. Buenos Aires.

Paciente de 33 años de edad que consulta por intenso dolor lumbar de aproximadamente 6 semanas de evolución. Comenzó en el posparto inmediato, con irradiación a ambas fosas lumbares e incremento progresivo de su intensidad, que le obligaron a suspender la lactancia. Niega dolores durante la gestación o antecedentes de fracturas. No tuvo calambres, parestesias ni hipoestésias. Antecedentes personales: Aparentemente sana. No recibió medicación por largos períodos. Eumenorreica hasta la última gesta. Gesta: 4 Paridad: 4 por cesárea, debido a hipodinamia uterina. Fumadora de 10 cigarrillos/día. Antecedentes familiares: Sin antecedentes de endocrinopatías o enfermedades de importancia. Tía materna con osteoporosis. Examen Físico: El dolor tiene localización lumbar, difusa e incrementa notoriamente con la movilización; permite el ortostatismo pero no el decúbito dorsal. Sensibilidad en miembros inferiores conservada. La percusión vertebral lumbar es dolorosa, con hipersensibilidad en L3-L4. Radiología: Leve escoliosis dorsolumbar dextrocóncava. Disminución de altura de los cuerpos vertebrales lumbares, a expensas de su cara superior, asociada a rarefacción lumbar. RMN: Colapsos parciales de cuerpos vertebrales, especialmente D12, L1, L3 y L4. Centellograma óseo: Hipercaptación anormal en D12, L3 y menor en L1 y L2. Punción Biopsia ósea de L3: Descarta atipias celulares. Las trabéculas impresionan adelgazadas. Laboratorio: Hemograma normal, con leve neutrofilia (72%), glucemia, función renal, uricemia normales. Hepatograma normal, con excepción de Fosfatasa alcalina: 470(160). Proteinograma con hipergammaglobulinemia policlonal (1,85 mg/l). Proteinuria de Bence Jones: negativa. Calcemias repetidamente normales: 8.9; 9; 9.1 mg/dl. Fosfatemia: 3.5 mg/dl. Calciuria/Creatininuria: 332 mg/g. Densitometría ósea de Radio: Ultradistal: 281 mg/cm<sup>+</sup> y Radio Medio: 548 mg/cm<sup>+</sup> (74% y 77% del valor de la mujer joven normal, respectivamente). L2-L4: 747 mg/cm<sup>+</sup> (62% de m.j.n; T-Score:-3.77); Cuello femoral: 727 mg/cm<sup>+</sup> (74% m.j.n ; T-Score : -2.11); Trocánter : 603 mg/cm<sup>+</sup> (76% m.j.n.; T-Score :-1.7). Con el diagnóstico de Osteoporosis post-parto, se realizó infusiones de Pamidronato endovenoso (90 mg, repartidos en 3 días consecutivos), Calcio oral 1 gramo, Calcitriol, 0.5 µg/día y Calcitonina Nasal 200 UI/día, corset ballenado dorsolumbar intermitente. Con este tratamiento la paciente tuvo franca mejoría del dolor. La aparición de osteoporosis aparentemente idiopática durante o posterior al embarazo constituye un raro, aunque importante problema clínico. La fisiopatología de esta entidad aún no está aclarada, pero consideramos que sería importante evaluar la posible presencia de la misma en mujeres con importantes antecedentes familiares de osteoporosis.

1998

EFFECTO DE LA PREÑEZ Y LA LACTANCIA SOBRE LOS CAMBIOS ESQUELÉTICOS EN LA RATA. S.N. Zeni, S. Di Gregorio, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Durante el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de Ca materno por el feto en desarrollo y la producción de leche diaria. En ambos procesos se produce un aumento en el recambio óseo que produce pérdida de hueso, especialmente del trabecular. En estos casos el Ca aportado por la dieta jugaría un rol importante en la reabsorción mineral y en su recuperación posterior. Una dieta con bajo nivel de Ca junto a la presencia de embarazos sucesivos podría dar lugar a osteopenia y aún osteoporosis materna, así como alteración en el peso y esqueleto del recién nacido. En base a lo expuesto hemos realizado el presente estudio experimental en ratas adultas Sprague-Dawley para evaluar si un densitómetro de doble haz como el Lunar DPX provisto de un software especial para pequeños animales es lo suficientemente sensible como para determinar los mínimos

cambios en la densidad mineral ósea (DMO) que se producirían durante el embarazo y la lactancia. Paralelamente se estudió a un grupo de animales no preñados con el objeto de determinar si tales cambios eran aleatorios o se producían por dichos estados fisiológicos. Utilizando una dieta comercial "ad libitum" se evaluaron al tiempo inicial (inicial), 21 días (postparto) y 44 días (postdestete) el contenido mineral óseo total (CMO) y la DMO en esqueleto total, tibia, fémur y columna lumbar (L2-L5).

	Inicial	Posparto	Postdestete
DMO(mg/cm <sup>2</sup> )	0.270±0.005	0.280±0.004 (1)	0.268±0.005 (1,2)
CMO (mg)	9.81±0.58	11.65±0.37 (1)	11.16±0.79 (1)
Área (cm <sup>2</sup> )	36.21±1.47	41.5±1.12 (1)	41.5±2.3 (1)
Tejido	275±12	363±12 (1)	329±15 (1,2)
DMO L2-L5	0.264±0.002	0.293±0.009 (1)	0.260±0.018 (2)
DMO fémur	0.327±0.019	0.348±0.005 (1)	0.313±0.011 (2)
DMO Tibia	0.266±0.003	0.268±0.003	0.261±0.006 (1)
(1) y (2) p<0.0	respecto del	Valor inicial y post	parto, respect.

Cuando se compararon estos resultados con el de los animales no preñados se observó que si bien se partía de un valor inicial similar, al final de la experiencia los valores de densitometría y CMO fueron significativamente mayores en los animales no preñados. Si bien la preñez no afectaría dichos parámetros, la lactancia produce cambios que alcanzan hasta un 12% en el CMO.

1999

**METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL DURANTE EL PUERPERIO Y LACTANCIA** M. Gierean, A. Furci, A. Galich, B. Fama, L. Plantalech. Serv. de Endocrinología y Medicina Nuclear (Osteopatías Médicas). Serv. de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires. Cap.Fed.

**Introducción:** El embarazo y el puerperio y la lactancia constituyen situaciones de alteraciones en la homeostasis fosfocálcica y ósea para lograr la adecuada mineralización del esqueleto fetal y el apropiado amamantamiento. Se desconoce en nuestro medio el impacto de estas situaciones fisiológicas en el esqueleto materno. El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios del metabolismo óseo acontecidos en estas mujeres argentinas. **Material:** Se seleccionaron 30 mujeres, sanas, primíparas (P) con una edad de 29±3.5 (21 a 38) y un índice de masa corporal (IMC) de 26±4 (21-37) y se comparó con 31 nulíparas (C), sanas con edad de 27±4 (21-38) e IMC 23±4 (18-36). Se evaluaron al inicio del puerperio, a los 6 meses y se continuará hasta el año post-parto. Esta es una presentación preliminar hasta los 6 meses. **Métodos:** 1) Se consignaron datos correspondientes a: a) la ingesta láctea, clasificándola en: nula: 1C/1P, escasa (<1000 mg/d): 18C/15P, moderada (1000 mg/d): 9C/12P y abundante (> 1200 mg/d): 3C/2P, b) antecedente familiar de osteoporosis 13C/12P, c) tabaquismo 7C/8P, d) actividad física 13C/14P y tpo. amamantamiento. 2) Se realizó medición de: 1) Densidad Mineral ósea (DMO) de región lumbar (L2-L4) y de cuello femoral y trocánter (CF/Troc) por Lunar DPX-L y 3) Dosajes séricos de: Calcio (Ca), Fósforo (P), Creatinina (Creat), Fosfatasa alcalina (Fal), Proteínas totales (PT), Albúmina (Alb), Calcio iónico (Cai), TRAP y en Orina de 2 horas: Calcio (CaU), Fósforo (Pu), Creatinina (Creat U), Índice Ca/Creat e Hidroxiprolina urinaria (OHPrU). **Resultados:** 1) La ingesta láctea, activ. física, el tabaquismo, el AFluar de osteoporosis no presentaron influencia sobre la DMO. 2) El IMC fue superior en las puerperas (p.0.2). 3) En el control basal se observó incremento de los marcadores de remodelación ósea, del Ps, Cai y disminución de Cau y Cau/Creatu, PT y Alb en el grupo de P vs C; sin evidencias significativas en la DMO entre ambas (ver Tabla). 4) A los 6 meses se analizaron 15 C y 10 P, y sólo se observó elevación de la Fal y mejoría de los parámetros de resorción en las puerperas. Se verificó una tendencia a la elevación de la DMO en las lactantes vs sus basales y las controles a los 6 meses (ver Tabla)Tabla: Características bioquímicas y densitométricas

	Basales			6 Meses		
	Controles (n:31)	Puerperas (n:30)	P	Controles (n:15)	Puerperas (n:10)	P
Ca s (mg/dl)	9.6 ± 0.6	9,5 ± 0,6	ns	9.64 ± 0.33	9,87 ± 0,51	ns
P s (mg/dl)	3.5 ± 0.8	3,9 ± 0,6	.01	3.58 ± 0.33	3,67 ± 0,57	ns
Creat s (mg/dl)	0.91 ± 0.07	0,89 ± 0,1	ns	0.89 ± 0.08	0.85 ± 0.11	ns
Ca i (mMol/l)	1.12 ± 0.07	1,16 ± 0,05	.005	1.16 ± 0.3	1.16 ± 0.03	ns
Ca/Creat U	0.15 ± 0.17	0,08 ± 0,05	.004	0.13 ± 0.03	0.09 ± 0.04	ns
FAL (U/l)	96.2 ± 26.8	174,3 ± 60,4	.0001	95.6 ± 23	127.8 ± 30	.007
TRAP (U/ml)	2.99 ± 0.4	3,44 ± 0,71	.008	2,66 ± 0,35	2.66 ± 0.5	ns
OHPrU (mg/d)	39.1 ± 17.7	48,9 ± 15,4	.01			
Alb (g/dl)	4.44 ± 0.18	4,09 ± 0,5	.003	4,46 ± 0,23	4.46 ± 0.21	ns
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1211 ± 136	1148 ± 142,2	ns	1178 ± 116	1196 ± 150	ns
Troc (g/cm <sup>2</sup> )	754 ± 125	743,3 ± 98,4	ns	736 ± 80	797 ± 128	ns
C F (g/cm <sup>2</sup> )	926,6 ± 115	992 ± 112	ns	958 ± 155	943 ± 129,8	ns

**Conclusión:** Durante el puerperio y lactancia se evidencia alteración del metabolismo fosfocálcico, con muestras de alto recambio óseo pero sin cambios en la densidad mineral ósea, en este estudio preliminar efectuado hasta los 6 meses de lactancia.

**CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DURANTE LA PREÑEZ Y LA LACTANCIA EN RATAS ALIMENADAS CON DIFERENTE CONTENIDO DE CALCIO EN LA DIETA.** S. Zeni, S. Di Gregorio, A. Weisstaub, M. Portela, C. Mautalén. Sec. Osteopatías Médicas. Hosp. de Clínicas, Fac. de Medicina y Depto de Bromatología y Nutrición Experimental, Fac. de Farmacia, UBA. Buenos Aires

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios en el contenido mineral óseo (CMO) y en la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total y de diferentes áreas del mismo en ratas durante la preñez y la

lactancia. Ratas Wistar adultas (aprox. 6 meses y 270 g de peso) fueron divididas en 4 grupos de 8 animales cada uno. Se alimentaron con una única dieta: dieta stock (Ca 0.9%) y 3 dietas sintéticas que únicamente variaban en el contenido de calcio (bajo: 0,14%; normal: 0.6% y alto: 0.9%). EL CMO (mg) y la DMO (mg/cm<sup>2</sup>) se midieron por DXA (Lunar DPX) "in vivo" en un modo de alta resolución a los tiempos iniciales, al parto (aprox. 21 días) y al destete (aprox. 44 días). Los resultados fueron los siguientes:

Mediciones	Dietas:				
	Stock	Ca bajo	Ca normal	Ca alto	
CMO	Inicial	15.4±1.0	14.4±0.7	15.8±0.4	14.7±1.0
	Parto	15.9±0.4	15.5±0.7	15.7±0.5	14.7±1.8
	Destete	14.8±1.0	14.5±0.5	16.2±0.7	12.9±1.3
DMO	Inicial	282±1	275±4	276±1	274±1
	Parto	283±4	280±3	275±1	272±5
	Destete	273±2	270±4	274±3	273±7
Tibia	Inicial	282±5	283±5	284±5	285±6
	Parto	278±4	274±8 <sup>a</sup>	276±4	278±7
	Destete	271±3 <sup>a,b</sup>	257±4 <sup>*, a,b</sup>	270±3 <sup>a</sup>	264±7 <sup>a,b</sup>
Columna	Inicial	272±5	266±8	263±2	264±4
	Parto	260±4	261±9	257±3	257±8
	Destete	239±7 <sup>a,b</sup>	213±5 <sup>*,a,b</sup>	231±2 <sup>a,b</sup>	234±4 <sup>a,b</sup>

\*: p<0.05 comparada con los otros dos grupos; a,b p<0.05 comparada con el valor inicial y postparto, respectivamente.

Estos resultados indicarían que la preñez y la lactancia no afectan significativamente el CMO y la DMO del esqueleto total aún en aquellos animales alimentados con niveles deficientes de Ca. Sin embargo, la DMO disminuye en la columna lumbar y la tibia proximal. Los animales alimentados con la dieta deficiente en Ca mostraron la mayor y más significativa disminución en ambos sectores.

ESTUDIO LONGITUDINAL DE VARIABLES DE FUNCIÓN PARATIROIDEA METABOLISMO CÁLCICO Y RECAMBIO ÓSEO EN GESTACIÓN NORMAL. M.N. Palmada, M.C. García de Corvalán, S.I. Papa, M.E. Fernandez de Senesi, M.A. Bravo de Pérez Labbe, A.T. Biscaro de Massa. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Odontología. UNCuyo. Centro de Salud N° 16. Ministerio de Salud. Pcia. de Mendoza.

Para contribuir a esclarecer controversias persistentes en torno a los niveles séricos de PTH y función paratiroidea y de aportar datos comparativos de excreción urinaria de calcio y recambio óseo, un grupo de 15 embarazadas voluntarias sanas (17-34 a. X±DS: 23.5±5.5) de escaso nivel socioeconómico, fue estudiado longitudinalmente en ocasión de sus controles clínicos y bioquímicos durante los trimestres I, II y III (sem. 8-12; 16-24 y 26-38). En 10 de ellas, en suero y plasma de ayuno y en orina nocturna (primera matinal) se determinó: PTH-molécula intacta sérica (IM-PTH) por IRMA-DPC AMP cíclico plasmático y urinario (RIA tubos recubiertos, Immunotech) (CVI%: 6.0 y 8.5; CVE%: 7.0 y 10.0), creatinina sérica y urinaria (método, directo Jaffe). En el total de 15, se cuantificó calciuria (complexométrico) y Piridinolina+Desoxipiridinolina (PID-DPID) libres urinarias (EIA competitivo, Metra Biosystems). Se calculó AMPc nefrótico (nAPMc), y cocientes calciuria/ creatinuria (Cau/Creu) y PID-DPID/creatinina (Pydu/Creu). El análisis estadístico fue realizado por ANOVA-1 y DUNCAN y los resultados se dan como X±DS.

TRIMESTRE	( I )	( II )	( III )	( P )
IM-PTH (pool/L)	2.81±1.40*	1.32±0.76	1.48±0.95	≤ 0.010
nAMPc (nmol/dL FG)	1.64±0.88	1.33±0.67	1.58±1.13	NS
Pydu/Creu (mmol/mmol)	35.6±10.5	37.30±10.9	48.90±17.0 **	≤ 0.025
Cau/Creu (mmol/mmol)	0.59±0.28	0.82±0.34	1.10±0.48 ***	≤ 0.005

\*Signif. mayor que II y III (P≤0.01). \*\*Signif mayor que I y II (P≤0.01). \*\*\* Signif mayor que I y II (P≤0.01 y P≤0.05).

En consonancia con estudios previos y de otros autores (Seely et al., Am J Obstet Gynecol 1997; 176:214-7). PTH desciende en II y III, con valores comparables que se contraponen a los de Ritchie et al. Am J Clin Nutr 1998;67:693-701, quien no encuentra diferencias significativas. En cambio la excreción de puentes de colágeno, marcador de reabsorción e indicativa del aumento del recambio al final de la gestación aumenta significativamente en III y los datos se encuentran bien en consonancia con los de aquel autor quien midió la excreción sobre 24 h, aunque resultan algo inferiores en los distintos trimestres. El descenso de IM-PTH y la ausencia de variaciones en nAMPc, coincidente con datos previos propios y de otros, afirman la inexistencia de hiperparatiroidismo fisiológico gestacional al menos de la forma en que fue postulado clásicamente. Es un aspecto que debiera estudiarse más detenidamente puesto que se ha demostrado el incremento progresivo de PTHrP durante la gestación que tendría algunos efectos PTH-similes por lo que cabría esperar algún incremento de nAMPc. La PTH paratiroidea sería suprimida, entre otros factores, por los elevados niveles de 1,25 (OH)2D3 y el incremento en la absorción intestinal de Ca. Como es de esperar la excreción urinaria se incrementó notoriamente en estas muestras que no corresponden al ayuno, sino a la orina nocturna (post-cena) o primera micción matinal. El cociente en el segundo trimestre es comparable al descrito por Belizán et al. V Engl J Med 1991; 325:1399-405, para la muestra de 24 h. Es remarcable la importancia del aumento observado considerando que en general estas pacientes muestran ingestas de calcio inferiores a 600 mg/día al comienzo y no fueron suplementadas.

ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO DURANTE LA LACTANCIA. M. Glerean, A. Furci, A. Galich, B. Fama, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología (Osteopatías Médicas). Servicio de Obstetricia - Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Introducción: El puerperio y la lactancia constituyen situaciones de alteraciones en la homeostasis fosfocálcica y ósea para lograr el apropiado amamantamiento y la adecuada mineralización del esqueleto fetal. El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios del metabolismo óseo y mineral en mujeres argentinas. Población: Se seleccionaron 61 mujeres sanas, 31 nulíparas (C) edad  $x \pm 27 \pm 4$  y 30 primíparas (P) edad  $x \pm 29 \pm 3.5$  años evaluadas en el puerperio, a los 6 meses y al año del post-parto. Métodos: Se consiguió el índice de masa corporal (IMC), tiempo de amamantamiento ( $x: 6 \pm 2.6$  meses), aumento de peso en el embarazo ( $x: 16,3 \text{ kg} \pm 4,7$ ) y tiempo de amenorrea postparto ( $x: 6 \pm 2$  meses). Se realizó Densitometría ósea (DMO) lumbar (L2-L4), cuello femoral (CF) y trocánter (Troc) por DPX-L y dosajes de: Calcio iónico (Cai), Fósforo (Ps), Fosfatasa alcalina (Fal), Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y el Índice Ca/Creatu. Resultados: Ver Tabla

TABLA	BASALES		6 MESES			12 MESES			
	C n:31	P n:30	C n:20	P n:22	C n:14	P n:22			
IMC	23,8±4	26±4*	22,4±2,8	26,43±5,4	21,7±2,4	24,4±4,5			
Cai(Mmol/l)	1,1±0,07	1,16±0,05**	1,15±0,03	1,18±0,03&	1,16±0,05	1,13±0,06^			
Ps (mg/dl)	3,6±0,81	3,9±0,6**	3,63±0,3	3,85±0,6	3,77±0,82	3,48±0,56^			
Ca/Creatu	0,15±0,17	0,08±0,1**	0,13±0,03	0,09±0,04	0,06±0,03	0,19±0,32#			
Fal (UI/l)	96,2±27	174±60***	91,6±24	141±32&	76,5±12	106,1±30#^			
TRAP	2,9±0,43	3,4±0,7**	2,59±0,3	2,58±0,5	2,45±0,72	2,31±0,40^			
DMO	C n:31	P n:30	Δ%	C n:20	P n:22	%	C n:14	P n:22	%
L2L4 g/cm2	1211±136	1148±142	-6,3	1173±107	1149±147	-2,4	1158±90	1203±143^	4,5
CF g/cm2	958±155	943±129	-1,5	924±105	943±144	2	857±70	972±141#^	11
Troc g/cm2	754±123	743±98	-1,1	732±74	752±117	1,9	694±64	780±111#^	8,6

\*p<0,05 vs C, \*\*p<0,01 vs C, \*\*\*p<0,001 vs C. &p<0,01 vs C 6 M. # p<0,01 vs C 12 M. ^ p<0,001 vs P basal y 6 M. El IMC fue superior en las puerperas al basal y correlacionó positivamente con la DMO de CF y Troc al año (p 0,001. r 2.25 y 0,003, r2.19 respectivamente). El incremento de peso intraembarazo se relacionó positivamente con el Troc al año (p 0,04, r2.19). No se verificó ninguna relación con la amenorrea post-parto, ni con tpo. de lactancia. Conclusiones: Durante la lactancia se evidencian alteraciones del metabolismo fosfocálcico, con muestras de alto recambio óseo inicial, con recuperación bioquímica a los 12 meses. A nivel DMO, se observa tendencia a la disminución inicial en hueso trabecular y posterior elevación al año y a nivel de hueso cortical incrementa significativamente a los 12 meses.

LA DIETA BAJA EN CALCIO DURANTE LA PREÑEZ Y LACTANCIA DE LA RATA DISMINUYE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) Y LA PRODUCCIÓN DE LECHE DE LA MADRE, EL PESO Y EL CALCIO CORPORAL DE LAS CRIAS. S. Zeni, A. Weisstaub, P.Ronayne de Ferrer, S. Di Gregorio, M.L. Portela, C. Mautalen. Sec. Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina y Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Buenos Aires, Argentina

Ratas adultas Wistar (n=24, aprox 5 meses) se alimentaron con tres dietas (n=8) que sólo variaban en el contenido de Ca (DCa: 0.14%, NCa 0.42% y ACa 0.73%) La DMO de columna se midió "in vivo" por DXA al inicio, al 1er. día postparto y al destete, La absorción ( $\alpha$ ) Ca y Fósforo (P) y composición materna del fémur se determinó al destete. El peso corporal (PC) de las crías se midió desde el nacimiento hasta el destete y el contenido corporal de Ca (CCCa) al nacimiento y al destete. La producción láctea se evaluó a los 15 días postparto de acuerdo al método de Sampson Jansen. Resultados (media±ES):

		Bajo Ca	Ca Normal	Ca Alto
DMO	Inicial	266±4	263±2	264±4
De Columna	Postparto	251±6 a	257±3	257±8
Lumbar(mg/cm <sup>2</sup> )	Destete	213±5 a,b	231±2 *a,b	234±5 *a,b
Relación Ca/P en fémur (mg/mg)		1.69±0.02	1.92±0.03*	1.94±0.06*
Absorptión Ca (%)		33.0±1.7	34.5±1.2	31.0±1.7
Absorptión P (%)		85.0±1.3	55.3±4,6*	50.0±2.1*
Producción Láctea (g/día)		21.3±2.4	27.7±1.5*	26.2±1.8*
PC de las crías al destete (g)		39.9±2.9	42.8±0.9*	44.1±2.2*
CCCa de crías al destete (mg/100g)		509.8±17.4	744.7±14.9*	563.2±19.1*#

(a,b): p<0.05 respecto del valor inicial y destete, respectivamente,(\*) y (#): p<0.05 respecto de DCa y NCa, respectivamente. La DMO de columna se afectó al parto por DCa. y por todas al destete. DCa presentó los menores valores de DMO (p<0.05) y Ca/P en fémur inferior al valor normal (p<0.05). La  $\alpha$ Ca no se afectó, sin embargo la  $\alpha$ P fue inversamente proporcional al contenido de Ca de la dieta. La producción láctea estuvo disminuida en DCa y, también el peso y CCCa al destete de las crías (p<0.05) Conclusiones: Durante la preñez, no sólo DMO sino composición ósea se afectó por la deficiencia de Ca. La mayor  $\alpha$ P indujo su mayor deposición en hueso y una relación Ca/P anormal. La producción láctea disminuyó en DCa induciendo un bajo crecimiento de las crías, así como un menor contenido de Ca corporal. Subsidio Programación UBA CyT, TB 060 y AB 26.

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CÁLCICA (Ca) DE LA DIETA EN EL RECAMBIO ÓSEO DURANTE EL EMBARAZO NORMAL. M.L. de Portela, S. Fleischman, L. López, A. Lazzari, M. Suárez, C.R. Ortega Soler, S. Di Gregorio, S. Zeni. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - Hospital Paroissien. Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Becaria del Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

La ingesta recomendada de Ca durante el embarazo está actualmente en discusión ya que se postula que los requerimientos del feto en desarrollo pueden cubrirse a expensas de un incremento en la eficiencia de la

absorción de Ca materno sin que exista movilización del existente en el tejido óseo. En este estudio se evaluaron los cambios de los marcadores del remodelamiento óseo durante el embarazo normal en mujeres que fueron o no suplementadas con Ca A tal fin se estudiaron 32 mujeres sanas cuyo seguimiento clínico y bioquímico se realizó en un hospital del Gran Buenos Aires. Se recolectó sangre venosa en ayunas durante el segundo (To) y tercer (Tf) trimestres de embarazo siendo la edad gestacional media de 18 y 36 semanas respectivamente. Se realizó un recordatorio de la ingesta de alimentos durante 24 hs a partir del cual se calculó la ingesta de Ca (ICa). Un grupo de 21 mujeres recibieron leche entera con instrucciones para ingerir una cantidad de Ca adicional de 500 mg por día (GS) mientras que un grupo de 11 mujeres continuó con su dieta habitual (GC). A los tiempos To y Tf se midió fosfatasa alcalina ósea (FAo) y CrossLaps séricos (CTX, pM). Los resultados fueron los siguientes: El 78% de las mujeres presentó ICa por debajo de la cifra recomendada de 1000 mg/día y el 50% de las mismas presentaban ICa por debajo de 500 mg/día. Los dos marcadores del remodelamiento presentaron los siguientes valores: (media±DE y rango entre paréntesis): GS: FAo (UI/L): To: 68±20 (37-128); Tf: 96± 30 (54-180) y GC To: 60±16 (45-95); Tf: 101±25 (70-137); GS: CTX (pM): To: 3919±1473 (2161-6786); Tf: 6625±2886 (2850-13054) y GC To: 4372±1334 (1188-6098); Tf: 7417±3238 (3456-13357). Conclusiones: estos resultados muestran que en ambos grupos se observó un incremento en los marcadores óseos, FAo y CTX séricos (p<0.01), entre el segundo y tercer trimestre de embarazo Además se observó una tendencia del GC a presentar mayores niveles de CTX en ambos periodos de tiempo, aunque dicha diferencia no alcanzó significancia, posiblemente por el bajo número de mujeres estudiadas. Subsidio UBA TB 060 y PICT 04735.

**HORMONAS CALCITRÓPICAS DURANTE LA LACTANCIA.** L. Plantalech, M. Glerean, A. Furci, A. Galich, B. Fama. Serv. de Endocrinología (Osteopatías Médicas). Serv. de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Los cambios del metabolismo óseo y mineral durante el post-parto han sido relacionados al efecto del péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP), estradiol, prolactina e interleuquina-6. El objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento de las mismas en nuestra población. Población: Se seleccionaron 33 mujeres sanas, 19 nulíparas (C) edad x 26,8±3.5 y 14 primíparas (P) edad x 29,3±3.2 años evaluadas en el puerperio, a los 3 meses y a los 6 meses del post-parto. Métodos: Se realizó Densitometría ósea (DMO) lumbar (L2-L4), cuello femoral (CF) y trocánter (Troc) por DPX-L y dosajes séricos de: Calcio iónico (Ca), Fosfatasa alcalina (Fal), Prolactina (PRL), Estradiol (E2), PTHrP e Interleuquina 6 (IL-6). Resultados:

TABLA	BASALES		3 MESES		6 MESES				
	C n:19	P n:14	C n:19	P n:14	C n:15	P n:9			
Ca <sub>i</sub> (Mmol/l)	1,1±0,06	1,18±0,07***	1,15±0,03	1,16±0,02	1,16±0,05	1,14±0,06			
Fal (UI/l)	97,1±28	160±50***	91,3±25	124±27***	77,2±12	114,2±27***#			
PRL (ng/ml)	17,6±6	203±159**	19,8±10,3	27±11#	17,9±8,5	21,5±10,5#			
E2 (pg/ml)	136±94	91±81,6	137±102	75±41	108±110	120±102			
PTHrP (pg/ml)	10,5±11	19,8±13,2*	ND	5,3±8,6*#	-	-			
IL-6 (pg/ml)	2,12±8,7	27,6±34**	2,5±10,6	21,2±45*	<1	31±66			
DMO	C n:19	P n:14	Δ%	C n:19	P n:14	%	C n:15	P n:9	%
L2L4 g/cm2	1186±120	1230±11	4,3	1159±91	1161±78#	2	1159±94	1208±90	1,9
CF g/cm2	920±139	987±87	6,6	915±101	949±127	3,4	857±72	945±94 ^	8
Troc g/cm2	717±87	779±10	6,3	727±73	757±110	3	695±65	767±90 ^	7

\*p<0,05 vs C, \*\*p<0,01 vs C, \*\*\*p<0,001 vs C, #p<0,01 vs P basal, ^p<0,05 vs C 6 meses.

Se observa un claro incremento inicial de la PRL, PTHrP e IL-6 en el grupo de puerperas en relación a las controles y con disminución significativa a los 3 meses del parto en relación al basal. Se evidenció disminución significativa de la DMO a nivel L2-L4 al 3er mes del parto, con repercusión posterior. Conclusiones: Durante la lactancia se evidencian alteraciones del metabolismo fosfocálcico, con muestras de alto recambio óseo y con marcado incremento de las hormonas calcitrópicas coincidente con las variaciones observadas en la DMO; aunque la falta de correlación significativa podría deberse al bajo número de la muestra analizada.

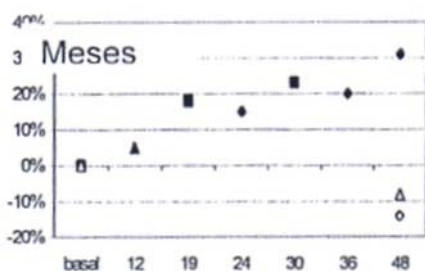
2001

**EVALUACIÓN ÓSEA DURANTE EL EMBARAZO.** S. Di Gregorio, S. Zeni, B. Oliveri, A. Wittich, Z. Rubin, J. Somoza, M.L. Portela. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Departamento de Bromatología y Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Durante el embarazo están incrementados los requerimientos maternos de calcio debido a la formación del esqueleto fetal. La fuente de calcio más importante es la dieta y cuando ésta es insuficiente lo hace el esqueleto materno. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar los cambios en el remodelamiento y la masa ósea durante el embarazo. Se estudiaron 7 mujeres (edad promedio de 31 años) al final de cada trimestre. Se realizó una encuesta alimentaria por frecuencia de consumo de alimentos, para determinar ingesta diaria de calcio. Se realizaron mediciones de BUA (dB/MHz); SOS (m/seg) y Rigidez (%) de calcáneo por medio de un equipo Achilles plus y los resultados se expresaron como porcentaje de cambio con respecto a la primera evaluación. Se determinaron como marcadores de remodelamiento fosfatasa ósea (FAO) y el CTX sérico que se midió por autoanalyzer con un CV intraensayo 6.4% e interensayo de 1.6%. Todos los parámetros del ultrasonido de calcáneo (BUA, SOS y Rigidez) disminuyeron y el cambio más significativo se observó en la rigidez cuya disminución fue de -11% (p < 0.06) el segundo parámetro afectado fue el BUA cuya disminución fue de -6.7% (p 0.16 -NS-) y la menor modificación se observó en el SOS con una disminución de -1.3. El promedio de la ingesta cálcica fue de 650mg/día. Los niveles de CTX sérico así los de FAO aumentaron significativamente (-p<0.04 y <0.01 respectivamente-) Conclusiones: si bien el número de mujeres es pequeño y debe ser ampliado, los resultados muestran un cambio significativo en el remodelamiento óseo. A su vez considerando los resultados, obtenidos por el ultrasonido, podría concluirse que la mayor afectación sea sería a expensas de la arquitectura (medida por BUA y la Rigidez) estando menos alterada la elasticidad (determinada por SOS).

OSTEOPOROSIS ASOCIADA AL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. ¿DEBE SER TRATADA? Z. Rubin, S. Di Gregorio, S. Zeni, E. Vega, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Argentina

El tratamiento de la osteoporosis asociada al embarazo y lactancia es controvertido, dada la recuperación espontánea de la DMO en columna, que es aproximadamente del 6%. Se comparan 3 pacientes que recibieron tratamiento con bisfosfonatos y 2 pacientes que no lo hicieron. Todas tuvieron fracturas vertebrales. ♦ Caso 1: 38 años que sufrió dolor lumbar agudo al tercer mes de lactancia. La DMO en L2-L4 pre tratamiento 0.712g/cm<sup>2</sup> (Z score:-4.1). A los 48 meses post tratamiento se observó un incremento del 31%. ■ Caso 2: 33 años que presentó dolor agudo lumbar espontáneo en el 4 mes de lactancia de su segundo embarazo. La DMO en L2-L4 pre tratamiento fue de 0.723g/cm<sup>2</sup> (Z score:-3.8). A los 30 meses post tratamiento se observó un incremento del 23%. ▲ Caso 3: 30 años que al 5to mes de embarazo y al 5to mes de lactancia tuvo una lumbalgia aguda. La DMO en L2-L4 basal fue de 0.800g/cm<sup>2</sup> (Z score -3.3)y a los 12 meses de tratamiento se observó un incremento del 5%.◊ Caso 4: 33 años que posterior a su segundo embarazo presenta fractura de muñeca. Posterior al su tercer y último embarazo tiene lumbalgia. La DMO en L2-L4 basal 0.703 g/cm<sup>2</sup> (Z score de -3.42) Luego de 4 años sin tratamiento disminuyó 13%.Δ Caso 5: 40 años que sufre dolor lumbar agudo durante la lactancia. La DMO basal L2-L4: 0.910 g/cm<sup>2</sup> (Z score -1.2). Luego de 4 años sin tratamiento disminuyó 8%. Los resultados sugerirían que el tratamiento con bifosfonatos produce un incremento superior al descripto para la evolución natural. En las dos pacientes sin tratamiento se observó una disminución marcada y ninguna recuperación espontánea. Por lo tanto el tratamiento específico es importante.



2002

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN MUJERES EMBARAZADAS SUPLEMENTADAS O NO CON DIFERENTES FUENTES DE CALCIO. M.L. de Portela, S. Fleischman, A. Lazzari, L. López, M. Suarez, J. Somoza, C. Ortela Soler, S. Zeni. Sec. Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas. Fac. Medicina. UBA. Hosp. "Diego Paroissien". La Matanza. Bs As. Cátedra de Nutrición. Farmacia y Bioquímica. UBA.

Durante el embarazo, el organismo materno se adapta para cubrir las necesidades de calcio del feto en crecimiento observándose una elevada actividad biológica del hueso. Previamente observamos una relación inversa entre la resorción ósea y la ingesta de calcio (ICa) en mujeres en las cuales dichas ingestas eran habitualmente bajas. En base a ello se diseñó el presente estudio en tres grupos de gestantes con el fin de evaluar el efecto de la suplementación cálcica y evaluar: 1) el remodelamiento óseo en función de la edad gestacional, 2) el cambio en la resorción ósea durante el tercer trimestre en función de la ICa, 3) la interrelación de dichos hallazgos con la fuente de la suplementación cálcica utilizada. Se evaluaron 44 gestantes sanas (21.4±4.6 años) concurrentes a un hospital del Gran Buenos Aires. La ICa inicial promedio fue de 637±448 mg/día (rango:1669 a 62). Se dividieron en: GC: grupo control sin suplemento, GL: 500mgCa proveniente de la leche/día, GA: 500mg citrato de Ca/día. Se evaluaron en suero fosfatasa alcalina ósea (FAO, U/L) y telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (CTX, nM).

Resultados:	<17sem	17-27sem	27-34sem	>34sem
GC FAO	53±6	58±17	66±16	92±32**
GL FAO	52±11	59±14	72±20**	99±30**
GA FAO	49±2	45±14	61±19**	87±43**
GC CTX	4.3±0.2	4.3±1.5	6.8±2.5	10±3.0
GL CTX	4.3±1.8	4.1±1.5	5.0±2.2*	6.8±3.0*
GA CTX	4.9±1.9	5.1±2.1	7.4±4.0	8.2±3.6

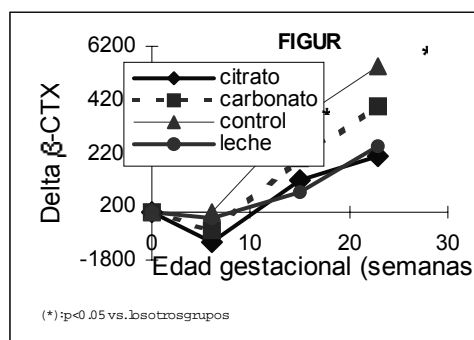
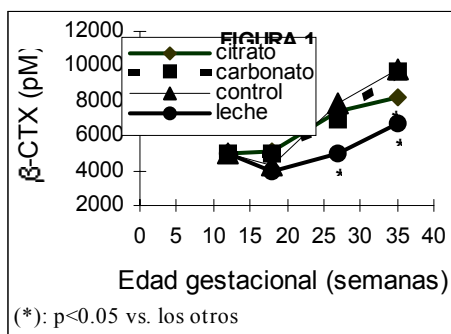
\*\*p<0.05 comparado con el valor inicial, \* p<0.05 comparado con los otros dos grupos. Ambos marcadores aumentaron significativamente en función de la edad gestacional (FAO: 0.53 y CTX: 0.51, p<0.05). Si bien FAO no mostró diferencias entre los tres grupos estudiados, el aumento en CTX fue inferior en aquellas suplementadas con leche. La

variación en los niveles de CTX entre el segundo y tercer trimestre presentó una relación inversamente significativa con la ICa sin diferencias entre los tres grupos. En base a ello se evaluó dicha variación en función de rangos de ICa obteniéndose una relación altamente significativa ( $r=-0.93$ ,  $p<0.001$ ). Conclusión: El gran aumento en la resorción ósea durante el tercer trimestre embarazo podría controlarse con ingestas de adecuadas cantidades de Ca.

2003

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON DIFERENTES FUENTES DE CALCIO SOBRE EL REMODELAMIENTO ÓSEO EN MUJERES EMBARAZADAS CON INGESTAS DE CALCIO HABITUALMENTE BAJAS.** S. Zeni, S. Fleischman, A. Lazzari, L. López, M. Suarez, J. Somoza, S.C. Soler, M.L de Portela. Hosp. "Diego Paroissien". La Matanza. Bs As, Sec. Osteopatías Méd., Hosp. de Clínicas. Cát. de Nutrición. Farm. y Bioq. UBA, Buenos Aires.

Durante el embarazo el aumento en la absorción intestinal de calcio materna es el principal mecanismo regulador que permite cubrir con las necesidades incrementadas de calcio (Ca). Si la ingesta de Ca (ICa) es baja, un aumento significativo en el remodelamiento óseo trataría de compensar dichos requerimientos. Considerando la diferente biodisponibilidad de las fuentes de Ca, el objetivo del mismo es determinar si el cambio en dicho remodelamiento dependería de la fuente de Ca utilizada. Un grupo de 60 mujeres embarazadas ( $22\pm 5$  años) con una ICa inicial de  $446\pm 206$  mg/día se estudiaron en un hospital del conurbano bonaerense. Las mujeres se dividieron en 4 grupos: G1: no recibió suplementación alguna pero fue informada de los efectos beneficiosos de consumir productos lácteos. Los otros grupos recibieron 500mg Ca/d como G2: leche, G3: citrato y G4: carbonato. Durante el período gestacional se evaluó: fosfatasa alcalina ósea (FAO), previa precipitación con lectina de germen de trigo (Wiener) y telopéptido del colágeno tipo I carboxiterminal sérico  $\beta$ CTX por ELISA (Osteometer). Resultados: Los niveles de FAO no mostraron diferencias entre los tres grupos, mientras que las mujeres suplementadas con leche presentaron los menores incrementos en el  $\beta$ CTX (figura 1). Los cambios en FAO en función de cambios en la edad gestacional no mostraron diferencias, sin embargo las mujeres que no recibieron suplementación alguna presentaron los mayores cambios en el  $\beta$ CTX (figura 2). Delta  $\beta$ CTX entre el segundo y tercer trimestre presentó una correlación significativamente negativa con la ICa ( $r=-0.51$ ,  $p<0.05$ ). Conclusiones: Una adecuada ICa, especialmente de caseinato, controlaría el incremento en la resorción ósea fundamentalmente durante el tercer trimestre de embarazo.



## INTERACCIÓN MÚSCULO ESQUELÉTICA

[Volver a índice](#)

1999

**ANÁLISIS TOMOGRÁFICO (QCT) DE LAS INTERACCIONES MÚSCULO/HUESO EN EL RAQUIS HUMANO.** R. Capiglioni, E. Roldán, R. Capozza, G. Cointr, C.R. Jiménez, J.L. Ferretti. pQCT-Biociencia, Bs.As., y CEMFoC, Fac. de Medicina, UNR. Rosario.

Hemos contribuido a evidenciar que el uso mecánico provocado por la musculatura regional es el principal determinante (y el estado hormonal el principal perturbador) de la calidad mecánica esquelética. Habíamos descrito asociaciones entre indicadores musculares y óseos densitométricos (DXA) en cuerpo entero [Bone 22:683-690,1998], y tomográficos (pQCT) en antebrazo y tibia [Bone 22:705 y 23(5S):S625,1998; OPInt 8(S3):83 y 157,1998] en varones y mujeres en distintos estados reproductivos. Ahora las analizamos en scans tomográficos axiales (QCT) tomados a la altura de la vértebra L3, con referencia al ángulo de cifosis (Ac, proporcional a la curvatura raquídea) determinado entre las vértebras T4 y T12 en radiografías de tórax de perfil, en 90 mujeres normales pre o postmenopáusicas, y en 5 hombres tomados como referencia. Los indicadores óseos correlacionaron negativamente con el Ac, especialmente el contenido mineral vertebral total y la densidad mineral volumétrica del núcleo trabecular. Las áreas de sección musculares libres de grasa (AM) dorsales y ventrales (en ese orden de significado) correlacionaron también negativa pero menos ajustadamente con el Ac, y positiva y muy significativamente con las variables óseas (siempre  $p<0.001$ ). El tiempo de postMP se reflejó en la posición relativa de los puntos en las gráficas. Los datos masculinos respetaron esas asociaciones. La expresión de las variables óseas mediante sus respectivos z-scores redujo, en vez de mejorar, el significado de su correlación con el Ac. La exclusión de las mujeres con más de 20 años de postMP mejoró las correlaciones entre



variables óseas y musculares. Correlaciones múltiples mostraron que las variables óseas fueron determinantes exclusivas del Ac, y que las AM fueron determinantes casi exclusivas de las variables óseas, con una influencia menor del tiempo de postMP. Ningún factor antropométrico (peso, talla) explicó la variancia residual del Ac en ningún caso. Aparte de aportar evidencia adicional de interacciones músculo/hueso en una región esquelética poco estudiada, estos resultados aconsejan ajustar las variables absorciométricas óseas (tanto densitométricas como tomográficas) a sus determinantes específicos más significativos (indicadores de la fuerza de la musculatura regional) en vez de hacerlo a referentes etarios (z-scores) o antropométricos, previo a su aplicación al diagnóstico *biomecánico* (genuino) de *osteoporosis*, al menos hasta los 20 años de postMP. Esto aportaría elementos de juicio para el diagnóstico diferencial con las osteopenias simples o por desuso, que la densitometría standard no está en condiciones de proveer.

2000

EVIDENCIAS ABSORCIOMÉTRICAS ORIGINALES DE UNA INTERACCIÓN MUSCULO-ESQUELÉTICA EQUIVALENTE EN VARONES Y MUJERES. E. Róldan, G. Cointry, R. Capiglioni, H. Schiessi, C.R. Giménez, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti, CEMFoC y Cátedra de Análisis por Imágenes, Fac. de Medicina, UNR; pQCT-Biociencia, Cátedra de Biología Ósea, Fac. de Medicina, Univ. Salvador, e IDIM/FIM, Bs.As.; Stratec GmbH, Alemania. Buenos Aires, Argentina

Se presentan y analizan en conjunto 4 estudios (E1-E4) que evidencian el control mecánico de la resistencia ósea y su perturbación endócrina en humanos normales: E1: Datos previos de BMC y masa magra de cuerpo entero (DXA, Norland XR-26) de 1.450 varones y mujeres [Bone 22:683,1998]. E2: Correlaciones entre el momento de inercia (MI) y el área cortical (curvas de "masa/distribución") de scans radiales distales (pQCT, XCT-960, Stratec) de 155 varones (6-84 a) y 176 mujeres (6-77 a), E3: Correlación entre un indicador tomográfico (pQCT) de resistencia del radio distal (Stress-Strength Index, SSI [CTI 62:1,1998]) y el momento flexor máximo del antebrazo en 39 hombres y 20 mujeres pre-MP, y E4: Correlación entre el área cortical tibial y el área muscular de la pantorrilla (pQCT, XCT-3000, Stratec) en 110 varones y mujeres pre- y post-MP. El estudio E1 había mostrado que la masa ósea está determinada por la muscular, con igual pendiente a cualquier sexo y edad, pero con distinta ordenada al origen según sexo y estado reproductivo (mujer pre-MP > hombre > mujer post-MP = niños). E2 mostró que la pendiente de la correlación entre un indicador de eficiencia del diseño arquitectónico (MI) y uno de masa cortil es más alta en los hombres. E3 mostró que la resistencia ósea se asocia fuertemente a la fuerza muscular regional, con *pendiente única* para hombres y mujeres preMP. E4 mostró que el área cortical tibial se asocia ajustadamente al área muscular de la pantorrilla, mostrando una pendiente única para niños, hombres y mujeres pre-MP, pero otra distinta, *más baja*, para mujeres post-MP. Según E3, la ventaja femenina en *masa* (E1) se compensa biomecánicamente por la ventaja masculina en *distribución* (E2). E4 sugiere que la menopausia perturba ese equilibrio. Si así fuera, curvas de referencia que mostraran correlaciones entre datos óseos densitométricos; (DXA) o tomográficos (pQCT) con datos musculares (pQCT ó dinamometría), proveerían un diagnóstico diferencial original: a) entre *osteopenias* fisiológicas y verdaderas (adecuación o no de indicadores de *masas* ósea y muscular), y b) entre *osteoporosis* por desuso o verdaderas (adecuación o no de indicadores de *resistencia* ósea y de *fuerza* muscular regional) respectivamente.

2001

RELACIONES DENSITOMÉTRICAS ENTRE LAS MASAS MINERAL (CMO) Y MUSCULAR EN PACIENTES DIALIZADOS. A.I. Negri, G.R. Cointry, J.R. Zanchetta, J.L. Ferretti. Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM); Fac. de Medicina, USAL. Bs. As, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC, UNR), Rosario

Demostramos antes que el CMO, ajustado (Aj-CMO) o no a la masa grasa (MG), correlaciona linealmente con la masa magra (MM) del cuerpo, con pendientes similares, pero ordenadas al origen decrecientes, en mujeres pre-menopáusicas (pre-MP) > hombres > mujeres postmenopáusicas (post-MP) > niños / niñas. Asumiendo una proporcionalidad lineal entre MM y masa muscular, esto indicaría que la masa ósea está determinada por el uso mecánico del esqueleto, por igual en todo *Homo sapiens* (teoría del "mecanostato" óseo); pero que la proporcionalidad de esa relación está normalmente afectada (no controlada) por factores sistémicos relativos al sexo y al estado reproductivo. Este estudio analiza el CMO o el Aj-CMO y la MM (DEXA, NorlandXR-26) de 45 hombres, 28 mujeres pre-MP y 47 mujeres post-MP dializados peritoneales o hemodializados estables, en los cuales cabe asumir una interferencia sistémica adicional con el control mecánico de las interacciones músculo / hueso. Los datos se compararon con los de 600 controles etarios sanos. Los pacientes dializados tuvieron valores de CMO por debajo de las respectivas medias normales para sexo y estado reproductivo. Las correlaciones lineales entre el CMO (y) y la MM (x) mostraron que ambos tipos de dializados indistintamente plotearon significativamente más bajo que sus respectivos controles. Las curvas para hombres y mujeres pre-MP mostraron pendientes similares, pero ordenadas al origen significativamente menores, que las de los controles. Las mujeres post-MP mostraron, además de esa diferencia, una tendencia significativa a reducir aun más su proporción de CMO por unidad de MM en función de la reducción de la MM, alcanzando valores muy bajos de CMO en casos extremos. Los resultados sugieren que 1. Los hombres y mujeres pre-MP dializados siguieron las leyes biomecánicas naturales respecto del control de la masa ósea por la masa muscular; 2. Sin embargo, la interferencia metabólica provocada por la diálisis redujo la proporcionalidad de la relación CMO /MM; y 3. Esta situación fue afectada adicionalmente por la menopausia, luego de la cual el control de la masa ósea parece empeorar en proporción con la reducción del uso mecánico del esqueleto (deterioro muscular). Esto confirmaría la hipótesis de que el trastorno metabólico (no-mecánico) inducido por la enfermedad habría desplazado el punto de referencia del "mecanostato" óseo (deformación "típica" frente a cargas fisiológicas máximas que el sistema tiende a mantener) por sobre las influencias endócrinas naturales en estos pacientes.

ANÁLISIS POR DEXA DE LAS INTERACCIONES MUSCULO / HUESO EN OBESAS HIPERSULINÉMICAS EUGLICÉMICAS. M. Ulla, M. Stivala, R. Noriega, G. Cointy, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Osteopatías Médicas, Córdoba, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR.

La densitometría no puede estimar la resistencia ósea, pero puede analizar las relaciones entre las masas mineral, magra y grasa (CMO, MM, MG) con sentido biomecánico. Este estudio describe esas relaciones determinadas en cuerpo entero (Norland XR-36) en 24 mujeres euglicémicas pre y post-menopáusicas, con hiperinsulinemia y distribución central típica de la grasa abdominal, asociadas con glucemias e insulinemias basales y post-estimuladas con glucosa 75 gramos. El CMO se expresó en forma cruda y también ajustado a una MG común de 18 kg (Aj-CMO) según la asociación logarítmica natural entre esas variables, y se calcularon los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LM. Las pacientes se clasificaron en 3 grupos según su insulinemia basal (I: <19, II: 19-26, y III: >26 UI/dl). Se observaron correlaciones positivas entre la insulinemia basal y el peso corporal, la MM y la MG, pero no con el CMO. Los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LM decrecieron exponencialmente con la insulina sérica o el peso. Las correlaciones entre el CMO o el Aj-CMO y la MM fueron lineales para todos los grupos, y paralelas a las observadas en 400 controles normales de edades similares. Sin embargo, se observaron diferencias significativas (ANCOVA,  $p < 0.001$ ) entre las ordenadas al origen para los diferentes grupos, con orden decreciente I > II > III. La diferencia en ordenada al origen respecto de los controles fue levemente positiva para el grupo I, levemente negativa para el grupo II, y significativamente negativa para el grupo III. La condición pre o post-menopáusica no afectó el significado de esos resultados. Ninguna de las variables estudiadas correlacionó con la variación insulinémica pre y post-estimulación. A pesar de no mostrar efecto aparente sobre la glicemia en estos pacientes, la alta insulinemia basal habría incrementado su peso, su MM y su MG. Además, asumiendo que la MM refleja la musculatura, estas pacientes tendrían un incremento desproporcionado de la masa muscular respecto de su relativamente poco afectada masa ósea. Si así fuera, entonces el exceso de insulina habría reducido la natural influencia biomecánica de los músculos sobre el esqueleto, propuestamente desplazando el punto de referencia (la deformación "típica" a manifestar frente a cargas usuales máximas; una constante biológica) del sistema de control biomecánico de la masa y la estructura ósea de acuerdo con la teoría del "mecnostato" [CTI 62:1,1998].

EFFECTOS DE LA GH SOBRE, LAS MASAS MINERAL, MAGRA Y GRASA EN PACIENTES ADULTOS CON DÉFICIT DE GH. H. Claus-Hermberg, H. Fideleff, A. Chervin, G. Stalldecker, I. Sinay, P. Sobrado, G.R. Cointy, J.L. Ferretti. Grupo KIMS Argentina, y CEMFoC, UNR

Las perturbaciones sistémicas de las interacciones músculo / hueso pueden estudiarse densitométricamente. Este estudio analiza las relaciones entre las masas mineral, magra y grasa del cuerpo (CMO, MM, MG) en 14 hombres y 15 mujeres de 23-60 años con déficit de GH, antes y después de 12-18 meses de reemplazo terapéutico con rhGH, comparándolos con las de 600 hombres y mujeres post-menopáusicas de edades similares. El CMO se estudió tanto crudo como ajustado a una MG común de 18 kg (Aj-CMO) según la relación logarítmica natural implicada [Bone 22:683,1998]. Las correlaciones entre el CMO o el Aj-CMO (y) y la MM (x) fueron similares a las observadas para los controles, tanto antes como después del tratamiento. Las ordenadas al origen fueron similares al control para el CMO crudo e inferior en las mujeres independientemente del tratamiento. El tratamiento aumentó el CMO, el Aj-CMO y la MM correlativamente, pero no mejoró las ordenadas al origen reducidas de las curvas de CMO (y) vs MM (x). Sin embargo, las pendientes de las correlaciones lineales y significativas entre los cambios observados en el CMO ó el Aj-CMO (y) y la MM (x) fueron levemente más altas para hombres que para mujeres. Los resultados sugieren que los hombres afectados tendieron a mantener las relaciones músculo / hueso dentro de lo normal, pero mostrando valores inadecuadamente altos de MG, en tanto las mujeres parecieron mostrar una masa ósea baja para cualquier valor de MG. De cualquier modo, la asociación antropométrica entre el DMO y la MM permaneció positiva, lineal y paralela al control en todos los pacientes, tanto antes como después del tratamiento y fue también respetada por los efectos del tratamiento sobre ambas variables. En consecuencia, el tratamiento habría resultado útil en general para aumentar las masas ósea y muscular siguiendo las proporciones fisiológicas, pero poco o nada efectivo para mejorar esa proporcionalidad.

2002

EVALUACIÓN DENSITOMÉTRICA DE DIFERENCIAS SEXUALES EN LAS RELACIONES MÚSCULO-HUESO EN CUERPO ENTERO Y MIEMBROS EN 3.500 HOMBRES Y MUJERES NORMALES. G.R. Cointy, C. Cure-Cure, P.E. Cure-Ramirez, R.F. Capozza, J.L. Ferretti. Univ. Metropolitana de Barranquilla, Colombia; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico. UNR, Rosario.

Hemos demostrado que las relaciones entre las masas densitométricas mineral (BMC, y) y magra (MM, lineal a la muscular, x) del cuerpo entero son lineales y paralelas, con mayor altura gráfica (proporción BMC/LM) para mujeres pre-MP, intermedia para hombres y mujeres post-MP, y menor para niños. El paralelismo de las curvas evidenció la regulación homeostática ósea por el trabajo muscular en la especie (*mecnostato óseo*), y la diferente proporción BMC/LM reflejó su modulación por las hormonas sexuales. Analizamos ahora el cuerpo total y los miembros inferiores y superiores (c.t., m.i., m.s.) de 500 hombres, 1500 mujeres pre-MP y 1500 post-MP colombianos normales, evaluando las diferencias de proporción BMC/LM mediante ANCOVA. Los datos de c.t. y de m.i. confirmaron la mayor proporción BMC/LM de las mujeres pre-MP ( $p < 0.001$ ), y homologaron los datos masculinos a los de mujeres post-MP. En m.s., en cambio, los hombres mostraron la mayor proporción BMC/LM ( $p < 0.001$ ), seguidos por las mujeres pre- y post-MP. Luego de ajustar los datos de BMC a valores comunes de masa grasa, hombres y mujeres pre-MP compartieron la mayor proporción en c.t. y m.i., mientras que en m.s. la misma decaía en el orden: hombres > mujeres pre-MP > mujeres post-MP ( $p < 0.001$ ). El paralelismo de las curvas tendió a mantenerse. Estos llamativos resultados, congruentes con el efecto potenciador estrogénico sobre la respuesta celular ósea al estímulo mecánico, refuerzan la hipótesis de que las hormonas sexuales desvían el punto de referencia del mecnostato dificultando la remodelación con balance negativo por desuso. Este efecto se

facilitaría por adición de la gravedad (importante en las mujeres por su mayor masa grasa) en m.i., y resultaría neutralizado y aún revertido en los hombres en m.s., donde sólo juega su mayor musculatura como prácticamente el único estímulo mecánico. Esta es la primera evidencia de este tipo utilizando DEXA.

2005

**CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA Y EN LA COMPOSICION CORPORAL DURANTE LA LACTANCIA EN ADOLESCENTES.** J.L. Mansur, A. Malpeli, G. Etchegoyen, S. De Santiago, M. Kuzminzuk, H. González. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, Instituto de la Columna Vertebral, Inst de Invest Pediatricas (IDIP), Hospital de Niños Sor María Ludovica La Plata, y Departamento de Salud de la Universidad Iberoamericana, Mexico.

La Densidad Mineral Osea (DMO) de Columna (CL) disminuye un 4-6 % en los primeros 6 meses de lactancia, y pérdidas similares se reportaron en cadera y radio (atribuidas al estado hipostrogénico más la pérdida de calcio de la leche), con recuperación a los 6 meses de suspender la lactancia. Pocos estudios han valorado la Composición Corporal en este período, mostrando pérdida de la Masa Grasa (MG) acumulada durante el embarazo (J Nutr 130:777-783, 2000). Los datos existentes son de mujeres adultas, pero no en adolescentes. El objetivo del estudio es evaluar estos cambios en jóvenes de 16 años o menos, a una edad en la que no se ha alcanzado el pico de masa ósea. Pacientes y métodos: estudiamos prospectivamente 24 mujeres adolescentes que alimentaban a sus hijos exclusivamente con lactancia a los 15 días y 3, 6 Y 12 meses post parto. Edad: 15.2 +/-0.7. Evaluamos peso, talla, BMI, Composición Corporal por grosor de pliegues y por DEXA con Masa Grasa (MG) y Masa Magra (MM), Densidad Mineral Osea (DMO) de Columna Lumbar (CL), Cuello Femoral (CL) y Cadera Total (CT), Contenido Mineral Oseo (CMO) del esqueleto, con un equipo Lunar IQ con software pediátrico. Las jóvenes que interrumpieron la lactancia o no tuvieron los 4 controles fueron excluidas. Resultados: Peso: 54.7 (+/-5.1), Talla: 155 (+/-5.1), IMC: 23.0 (+/-2.0). Ingesta de calcio: 662,73 (+/-248) mg/d. En el estudio basal en CL 11 tuvieron Z-S inferior a -1 y 4 Z-S inferior a -2.

Cambios:

	DMO CL%	DMO CF%	DMO CT%	CMOesq%	%MG(Dexa)	%MG(Plieg)	MM(Kg)	Peso
Basal	100	100	100	100	35,45	29,94	32,60	54,83
3 m	98,19	# 94,45	# 95,54	# 97,31	32,67	28,47	32,52	52,72
6 m	101,05	# 94,69	# 94,97	# 96,90	# 29,62	27,10	33,34	51,54
12 m	# 106,42	97,74	98,08	98,34	# 27,72	# 23,31	34,03	° 51,03

# : p<0.001 vs basal °: p<0.01

En CL no hay pérdida y hay ganancia al año. En CF, CT y CMO hay pérdida con recuperación. La diferencia entre regiones puede deberse a diferente proporción de hueso trabecular y cortical. La Masa Grasa disminuye (p<0.001) en brazos (2,75 Kg basal vs 1,60 Kg al año), piernas (6,18 vs 4,92) y tronco (9,25 vs 6,57) 0.001) mientras la Masa Magra es preservada. El tercio de jóvenes que a los 3 meses perdió más CMO (149 gr vs 25 gr en el resto) perdió más peso (3 Kg vs 1,7 Kg) y más DMO en CL (2,49 % vs 1,53 %) en esos 3 meses. Conclusiones. En adolescentes durante la lactancia la DMO de CL no disminuye y al año es mayor. EN CF, CT y CMO hay pérdida reversible. La MM no cambia. La MG disminuye en todas las regiones, pero esto no afecta la recuperación ósea. Perder más peso en los primeros 3 meses predispondría a mayor pérdida de CMO y DMO de CL. Estos datos son importantes ya que estas jóvenes no han alcanzado el pico de masa ósea, y muchas de ellas tendrán nuevos embarazos antes de ese momento.

## CALCIFICACIONES HETEROTÓPICAS Y FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

[Volver a índice](#)

1989

**TRATAMIENTO CON CORTICOIDES, ETIDRONATO Y QUELANTES DE FÓSFORO EN LOS EPISODIOS AGUDOS DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA** B. Oliveri, C. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires

La fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad poco frecuente caracterizada por osificación ectópica progresiva y malformaciones esqueléticas congénitas. Se presenta una niña que desde el nacimiento presenta malformaciones de ambos dedos mayores del pie. Comienza a los 9 6/12 años con tumefacción e infiltración progresiva del ECM derecho y luego el ECM izquierdo. El proceso revierte espontáneamente en 1 mes. En los 6 meses posteriores presenta zonas con purito y tumefacción que luego se calcifican en músculos pectorales, dorsales y paravertebrales que no revierten. Se le efectúan tres biopsias diagnosticándose alternativamente esclerodermia, músculo estriado normal y fasciitis crónica. Recibió tratamiento con etidronato (200 mg/día) durante 16 meses, suspendiendo un mes previo a consultar en nuestro servicio. A los 11 años 6/12 presentaba el examen físico zonas de calcificación en músculos pectorales, dorsales y paravertebrales, limitación de la movilidad de la cintura escapular y deambulación alterada. RX de tórax: con calcificaciones aisladas en partes blandas y escoliosis; tomografía computada (TC) de tórax y miembros superiores (de un año atrás) con

lesiones hiperdensas (densidad del calcio) en músculos pectorales, dorsales, paravertebrales de tórax y cervicales bilaterales. Una nueva TC que mostró zonas de hipodensidad entre las vainas musculares del cuello, compatibles con edema. Clínicamente presentaba un episodio de tumefacción y purito en cuello. Se indica tratamiento por 1 mes con 16B. metilprednisona 0.8 mg/kg/día, etidronato 400 mg/día e hidróxido de aluminio con disminución progresiva de los corticoides semanalmente. Al mes realizó TC solamente de cuello en las que se ven calcificaciones pequeñas de las vainas musculares. Clínicamente desapareció el edema y no presentó calcificación de la zona. Mejoró la movilidad de la cintura escapular. Durante su evolución y hasta la fecha tuvo tres nuevos episodios de tumefacción, dos de ellos luego de traumatismo en zonas pectorales y dorsales. Recibió tratamiento con hidróxido de aluminio y etidronato (600 mg/día) durante seis semanas en dos de ellos, agregándose en el último también corticoterapia. Clínicamente la tumefacción desapareció en todos los episodios, no presentando calcificaciones nuevas en dos de ellos y aumentando la zona de calcificación previa en uno (medicado con etidronato e hidróxido de aluminio).

1995

**DERMATOMIOSITIS Y CALCINOSIS GENERALIZADA: REGRESIÓN DURANTE TRATAMIENTO CON DILTIAZEM.** B. Oliveri, R. Palermo, C.A. Mautalen, O.S. Hübscher. Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas Bs As. y S. Reumatología Hosp. Materno Infantil de San Isidro.

La dermatomiositis juvenil (DMJ) puede complicarse con calcificaciones distróficas en el 40-75% de los pacientes. Cuando son generalizadas raramente remiten espontáneamente. Caso clínico: Niña que a los 8 años se le diagnosticó DMJ fue tratada con metilprednisona (MP), calcio, vitamina D y drogas inmunosupresoras (metotrexate y posteriormente azatioprina). Siete meses después presentó osteoporosis con aplastamientos vertebrales y a los 26 meses se manifestaron las primeras calcificaciones subcutáneas que en un año se generalizaron. A los 4 años del diagnóstico de DMJ presentaba calcificaciones distróficas formando un exoesqueleto, osteoporosis con aplastamientos de D12, L3 y L4 y disminución marcada de la densidad mineral ósea (DMO) (LUNAR DPX-L) L2-L4: 0.553 g/cm<sup>2</sup> (Z score(Zs)=-3.6) y Esqueleto total (ET): 0.790 g/cm<sup>2</sup>(Z s=-2.1). Recibía MP 4 mg/d y azatioprina 3 mg/kg/d. Se medicó con diltiazem oral 5 mg/kg/día y pamidronato oral 200mg/d, vitD 500 UI/d y calcio -500mg-1g/d durante 21 meses. Evol.calcificaciones: Al año se observó disminución de las calcificaciones al examen físico y radiológico. A los 21 meses presentaba casi total desaparición en parrilla costal, cuello, brazos y muslos y marcada disminución en zona glútea. Evol. DMO: a los 6 meses de tratamiento con pamidronato y un mes de suspensión de la MP presentaba DMO ET:=0.884 g/cm<sup>2</sup>(Zs=-1.3). A los 21 meses ET= 1.047 g/cm<sup>2</sup>(Zs=+0.1) y L2-L4: 1.025g/cm<sup>2</sup> (Zs=-0.43 ). Evol. clínica: remisión de la dermatomiositis que permitió suspensión de MP( cuya dosis venía disminuyendo). Un año después presentó su menarca y aumentó en este período de 13 cm y 2 kg. Conclusiones: La desaparición casi completa de las calcificaciones durante el tratamiento con DT sugiere su utilidad en pacientes con DMJ y calcificaciones generalizadas. El incremento de masa ósea de tal magnitud es atribuible al crecimiento, desarrollo puberal y tratamiento con pamidronato.

1999

**FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA: EFECTIVIDAD DE ETIDRONATO EV Y GLUCOCORTICOIDES VO EN ALTAS DOSIS. UN CASO CLINICO.** A.M. Galich, R. Guelman, L. Plantalech, E. Roldán. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. Capital Federal.

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) se caracteriza por varias deformaciones esqueléticas congénitas y episodios dolorosos, recurrentes y progresivos de osificación en fascias, aponeurosis, ligamentos, tendones y músculos esqueléticos. Es autosómica dominante. Existen casos esporádicos. La proteína morfogenética ósea tipo IV estaría sobreexpresada en los linfocitos de estos pacientes constituyendo la base molecular de la enfermedad. Caso clínico: RP varón de 27 años, sin antecedentes familiares. Inicia su enfermedad al 3er. año de vida con osificaciones dorsales. Fue medicado con EHDP (25 mg/d) durante 5 años con detención de las calcificaciones. Consultó por primera vez al Hospital Italiano a los 18 años, en 1990: Presentaba facie de pájaro, paladar ojival, microdactilia del primer dedo de ambos pies, hallux valgus bilateral, cifoescoliosis, osificación de músculos trapecios., bíceps derecho, cuádriceps izquierdo con imposibilidad para sentarse y movilizar los brazos. Las radiografías mostraron marcada rarefacción ósea, malformaciones cervicales con fusión de los cuerpos vertebrales, franco adelgazamiento de corticales. El centellograma óseo (08/03/90) evidenció captación en partes blandas de tórax, en articulación de ambas rodillas y cadera izquierda. Los datos bioquímicos fueron normales. Se inició tratamiento con diltiazem (240 mg/día), acenocumarol (1 mg/d) y diclofenac para el dolor. En 1992: DMO corporal total: 1.105 g/cm<sup>2</sup> con parámetros bioquímicos (formación y resorción) elevados. Se asoció APD (150 mg/d) al tratamiento previo. En 1993: DMO descendió a 1.085 g/cm<sup>2</sup>. En 1995 elevó a 1.124 g/cm<sup>2</sup>. Progresó la enfermedad y se elevó la fosfatasa alcalina y la osteocalcina. En 1997 se inició con ALD (20 mg/d) sin cambios clínicos ni bioquímicos. Sólo movilizaba ambas manos, antebrazo derecho y pierna izquierda. Se programó cirugía ortopédica correctora de caderas y miembro superior derecho. No se concretó por un nuevo episodio de osificación (02/03/98) que comprometió los músculos submaxilares (piso de boca) y del cuello impidiendo la apertura bucal y la ingestión de sólidos. Se indicó EHDP EV 10 mg/kg/d. (600 mg/d) durante 7 días denotando franca mejoría. A las 48 hs. se agregaron corticoides (prednisona: 40 mg/d). Se efectuaron esquemas trimestrales iniciales y luego mensuales. Los parámetros bioquímicos se evidencian en la tabla. La DMO de 1998 se elevó a 1.191 g/cm<sup>2</sup>. En diciembre '98 presentó tumefacción dolorosa, extensa, próxima al sitio de la venopuntura (no flebitis). Se suspendió EHDP EV pasando a la vía oral (800 mg/d).

	19/03/98	08/10/98	20/11/98	29/12/98
F.A.	153	379	356	201
(vn=240mU/ml)				
F.A.O. (vn=95)	-	303	173	93

UI/ml)				
CTX (vn=400 ug/mM creat)	425	352	153	32
Osteocalcina (vn=10,2ng/ml)	13	10,6	-	2,8

Conclusión: La asociación de EHDP EV y glucocorticoides en altas dosis permite detener la evolución de los episodios agudos de osificación en la FOP. Los anticoagulantes y bloqueantes cálcicos no demostraron efectividad. El contenido mineral óseo se elevó a expensas de la progresión de la osificación.

2004

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA - PRESENTACIÓN DE DOS PACIENTES. T. Pasqualini, M. Castex, C. De Cunto. Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo; Sección Reumatología ; Departamento de Pediatría; Hospital Italiano de Buenos Aires.

La Fibrodisplasia osificante progresiva es una patología muy poco frecuente, con una incidencia en la población general de 1 /2.000.000 RN, de herencia AD con penetrancia variable o más frecuentemente se trata de casos esporádicos. En la Argentina, hasta la fecha se conoce la existencia de 13 pacientes con esta enfermedad. Se caracteriza por episodios dolorosos de inflamación, con posterior formación de hueso heterotópico a nivel de partes blandas. La alteración parecería radicar a nivel del gen que codifica para la BMP4. Es característico aunque no excluyente la presencia al nacimiento de Hallux Valgus, asociado en algunas ocasiones a compromiso del 1º metacarpiario con pulgar corto y clinodactilia. El compromiso de las distintas regiones suele seguir un patrón de proximal a distal, axial antes que apendicular, craneocaudal y dorsoventral. No existe tratamiento curativo. Se han ensayado varios esquemas terapéuticos con resultados poco exitosos. Se han realizado ensayos con Glucocorticoides más Etidronato durante los episodios de exacerbación evidenciando beneficios limitados.

Objetivo: Se presentan dos pacientes portadores de esta enfermedad con el fin de describir el cuadro clínico, la forma típica de presentación, resaltar la importancia de su diagnóstico temprano y discutir posibles opciones terapéuticas futuras. Descripción de los casos. Motivo de consulta: Paciente 1 niño de 3a 10m, que consultó en marzo de 2004, por una segunda opinión con respecto a la presencia de múltiples zonas de osificación heterotópicas progresivas. Paciente 2 niño de 7a 10m, que consultó en septiembre de 2000 a la edad de 4 años, por la presencia de tumoraciones de tipo inflamatorio en la región cervical, con limitación de la movilidad, derivado por el servicio de Oncología con diagnóstico presuntivo de Miofibromatosis Antecedentes familiares y neonatológicos Paciente 1 Padre, Madre y una hermana de 12 años sanos. Hallux valgus bilateral (operado en Mayo/01). Fractura de clavícula izquierda en el parto. Osificación heterotópica occipital al nacimiento. Paciente 2 Padre, Madre y un hermano de 9 años sanos. Hallux valgus bilateral. Calcificaciones y osificaciones heterotópicas clínicas y radiológicas

	Paciente 1	Paciente 2
Zonas comprometidas	Región dorsolumbar Región cervical Región axilar Región occipital	Región dorsolumbar Región cervical Pared torácica Pared Abdominal

Tratamiento

Paciente 1: Virgen de tratamiento a la fecha. Comenzó dieta Hipofosfatémica. Paciente 2: Pamidronato IV 1 mg/kg durante 3 días en el 2003. Rofecoxib 12,5 mg/día y Montelukast 5 mg/día en forma continua. Talidomida 100 mg /día en forma intermitente. Ante episodio agudo de exacerbación: Deltisona 40 mg/día 5 días. Conclusión: Planteamos la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad a través de la observación de malformaciones de pies y manos en el período neonatal, con la finalidad de poder implementar medidas de prevención para evitar la formación de hueso heterotópico en áreas de traumatismo. Asimismo consideramos que el desarrollo de tratamientos exitosos representa un desafío a futuro.

## HIPERCALCEMIA TUMORAL

[Volver a índice](#)

1985

SOBRE VEINTIUN CASOS DE HIPERCALCEMIA TUMORAL. L. Plantalech, G. Pallota, C. García, A. Precerutti, G. Fromm. Servicios de Endocrinología y Clínica Medica del Hospital Italiano, Bs. As.

Se informa sobre aspectos bioquímicos, tratamiento y evolución de 21 pacientes con hipercalcemia tumoral (11 mujeres y 10 varones, edad promedio 55 años). Diez y siete casos presentan tumores sólidos, 14 con metástasis óseas; cuatro pacientes con tumores hematológicos. Se miden calcio y creatinina en suero y orina, albuminemia y PTH. Los tratamientos fueron a) inespecífico (I; aminopropilidendifosfonato intravenoso (0,25 mg/kg/d) y oral (10 mg/kg/d); calcitonina (CT) 9 MRC/kg/d; prednisolona (40-80 mg/d) o sus combinaciones) y b) específico (E: oncológico). El calcio sérico máximo (Ca.s.mx) pretratamiento fue 13.8±2.0 mg%; la normalización se obtuvo en 4 días de promedio. Hubo relación directa entre el Ca.s.mx y el tiempo de normalización. La calciuria fue de 0.79 mg Ca/100 ml de clearance de creatinina (15 casos). En 8 de 15 casos la PTH fue menor a 3 mU/ml. La creatinina plasmática promedio (2.18 mg %) correlacionó directamente con el Ca.s.mx. Tratándose con APD, CT, corticoides y uso combinado: 6, 3, 2 y 9 casos respectivamente. La calcemia post-tratamiento I fue 10.23±1.64 mg % y post-tratamiento I y E fue 9.23±0.58 mg %. Los distintos tratamientos no mostraron diferencia en relación al Ca.s.mx. pretratamiento ni al tiempo medio de normalización. Hubo sobrevida al año en 6/19 pacientes. Se infiere: a) el Ca.s.mx. mayor de 13 mg %, la albuminemia inferior a 3 g/l, el calcio urinario/100 ml clear, creatinina superior a 0.5 y la PTH normal o baja orientan hacia la hipercalcemia tumoral. b) el empleo de APD y/o CT y/o corticoides

permiten rápida corrección de la hipercalcemia. c) El tiempo de sobrevida y la mejoría clínica verificadas fueron significativos con la terapéutica empleada.

1986

AMINOPROPILIDEN DIFOSFONATO (APD) ENDOVENOSO EN LA HIPERCALCEMIA DE DOS PACIENTES CON CARCINOMA DE PARATIROIDES. E. Vega, C.A. Mautalen, M. Hernaiz, H. Mosso. Unidad de Osteopatías Metabólicas y Quinta Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Dos pacientes con carcinoma de paratiroides e hipercalcemia grave fueron tratadas con APD por vía endovenosa, en dosis que fluctuaron entre 20 y 50 mg diarios. Caso 1: G.D., mujer de 31 años de edad; PTH-MM sérica de 4950 pg/ml (normal: 20-100). La calcemia descendió de 18.3 a 12.9 mg/dl y el calcio iónico de 9.32 a 6.37 mg/dl luego de seis días de administración de APD 25 mg/diarios. La hidroxiprolina urinaria (THP) descendió de 324 a 188 mg/24 horas. La fosfatemia y la calciuria no se modificaron. Nueve días después de suspender el APD, la calcemia aumentó a 16.9 mg/dl, el calcio iónico a 8.94 mg/dl y la THP a 342 mg/24 horas. Un segundo curso de tratamiento de cinco días con a 6.3 mg/dl y la THP a 200 mg/24 horas. Caso 2: E.S., mujer de 58 años de edad, con obnubilación mental y una PTH-MM sérica de 1100pg/ml. La calcemia descendió de 14.4 a 10.4 mg/dl (límite superior del rango normal) y el calcio iónico de 6.91 a 5.30 mg/dl luego de ocho días de administración endovenosa de APD en dosis de 25 a 20mg/día. Esta modificación humoral coincidió con la recuperación de la lucidez mental. El APD por vía endovenosa fue efectivo para inducir una significativa disminución de la calcemia en dos pacientes con carcinoma de paratiroides. La remisión del caso 1, con metástasis pulmonares funcionantes y niveles séricos extremadamente elevados de PTH, fue de corta duración.

HIPERCALCEMIA EN NIÑA DE 14 AÑOS, EN POSOPERATORIO MEDIATO DE TUMOR GERMINAL MIXTO DE OVARIO. D. Liberatore, O. Blanco, L. Richard, C. Wahren, L. Plantalech, G.A. Fromm. Departamento de Pediatría y Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano, Buenos Aires.

Coméntase la observación de una niña de 14 años, quien 2 meses después de una anexo-histerectomía por tumor germinal mixto de ovario con metástasis peritoneal y pleural, fue internada con síndrome hipercalcémico. La calcemia de 14,9 mg/dl, la Hb (9,4 g%), la hipoalbuminemia (2,65 g/dl) e hipocloremia (89 mEq/l) configuran una hipercalcemia tumoral, confirmada con la PTH no dosable. Se infundió: 1° 3 litros/día de suero fisiológico, 2° Calcitonina i.v. en dosis iniciales de 100u c/8 horas, elevadas a las 48 horas a 200u c/6 horas, 3° hidrocortisona 100mg/día. Se logró normocalcemia a las 96 horas, con remisión de las manifestaciones clínicas. La radiología y la centellografía no revelaron metástasis óseas. En estas condiciones, la hipofosfatemia (2,9; 2,5 mg/dl) y el clearance de fósforo endógeno (41,7ml/m) sugirieron en este "tumor ovárico sólido sin metástasis óseas", la presencia de sustancias PTH-símil o factores transformadores de crecimiento, que actuarían sobre los receptores de PTH. Destácase que después de la suspensión de la calcitonina y considerando 4 aplicaciones espaciadas de quimioterapia, la calcemia se mantuvo siempre debajo de 10 mg/dl, sin que ninguna de las determinaciones de PTH realizadas durante los 132 días consecutivos al episodio hipocalcémico, revelara un repunte efectivo.

1989

APLASTAMIENTOS VERTEBRALES E HIPERCALCEMIA: MANIFESTACIÓN TEMPRANA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA). M.B. Oliveri, C. Mautalén, C. Rodríguez Fuchs, M.C. Romanelli. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas; Servicio de Hematología; Policlínico Bancario y Servicio de Reumatología, Hospital San Justo. Bs. As.

Las alteraciones óseas en niños con leucemia varían del 20 al 70% predominando en el esqueleto apendicular. La incidencia de hipercalcemia varía del 2 al 4% y es un signo tardío y de mal pronóstico. Se presentan dos casos con hipercalcemia y aplastamientos vertebrales en el comienzo de la LLA. Caso 1: Varón de 14 años que consultó por dolor de espalda que impedía la deambulacion. En la RX de columna se observaron múltiples aplastamientos vertebrales, dorsales y lumbares. Laboratorio: Hemograma normal, hipercalcemia total (11.5 mg/dl) e iónica (5.27 mg/dl), PTH<20 pg/ml. Densidad mineral ósea (DMO) de radio: 0.668 g/cm<sup>2</sup> (111% del valor normal). Al mes se diagnosticó LLA y se inició quimioterapia antileucémica normalizándose la calcemia y disminuyendo el dolor. Se agregó vitamina D (1000 UI) y calcio oral (1000 mg) diarios. A los 5 meses presentó remineralización vertebral radiológica y DMO de radio: 0.714 g/cm<sup>2</sup> (109% de l valor normal). El tratamiento médico fue interrumpido a pesar de la indicación médica y falleció a los 38 meses. Caso 2: Niña de 9 años con LLA y dolor lumbar que no cedió con la remisión leucémica. Presentó hipercalcemia (11.5 mg/dl) y en RX de columna tres aplastamientos vertebrales que aumentaron a 5 en un mes. La DMO de radio fue 0.515 g/cm<sup>2</sup> (105% del valor normal) y la DMO de columna lumbar (CL) 0.636 g/cm<sup>2</sup> (85% del valor normal). Se medicó con calcitonina 50 UI día por medio, vit D 300 UI/día y calcio 1000 mg/día. A los 10 días desapareció el dolor. A las 6 semanas disminuyeron la fosfatasa alcalina e hidroxiprolina. A los 8 meses en las RX de columna se observó remodelamiento de los cuerpos vertebrales y la DMO de CL fue 0.668 g/cm<sup>2</sup> (aumento del 5%). Se suspendió tratamiento específico. A los 18 meses se valoró la DMO de radio: 0.569 g/cm<sup>2</sup> (104,4 % del valor normal y 10% de aumento desde el inicio) y DMO de CL: 0.835 g/cm<sup>2</sup> (96% del valor normal, 29% de aumento desde el inicio). RX: marcado remodelamiento de los cuerpos vertebrales. La paciente continúa en remisión. Conclusiones: 1) En ambos pacientes la LLA afectó precoz y principalmente al hueso trabecular, respetando el hueso cortical. 2) La hipercalcemia fue temprana en ambos cediendo con el tratamiento antileucémico (caso 1) o con calcitonina (caso2). 3) En el paciente 2 la mejoría clínica y las evidencias humorales, radiológicas y densitométricas luego del período de tratamiento con calcitonina, vitamina D y calcio, justificaría su empleo en pacientes con similares complicaciones de LLA.

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

[Volver a índice](#)

1984

CONTRIBUCIÓN AL DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. G.A. Fromm, L. Plantalech, C. Casco, C.A. Mautalén. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal. Buenos Aires.

En una población de 38 pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPT 1°), de los cuales 27 eran mujeres y en 30 de los cuales hubo comprobación operatoria, se analizó la valoración del calcio total y calcio iónico sérico, PTH sérico, densitometría ósea cortical mediante absorción de fotones y ecografía paratiroidea con un equipo digital sectorial de 7.5 MHz. Consideráse aparte la incidencia del fósforo plasmático inferior a 2.5 mg/dl y la creatinina plasmática inferior a 0.80 mg/dl investigada respectivamente en 28 y 19 hiperparatiroides no complicados de insuficiencia renal. Sobre 38 casos, el calcio sérico estaba aumentado en el 97.4%; sobre 14 casos, el calcio iónico estaba aumentado en el 100%; sobre 33 casos, el PTH sérico en el 84.8%, sobre 21 casos, la concentración mineral ósea reveló valores inferiores al 85% en el 95.2% y sobre 14 pacientes, en quienes el HPT 1° fue verificado quirúrgicamente, la ecografía fue positiva en el 92.8%. El tamaño mínimo de adenoma paratiroideo reconocido fue de 7 x 5 mm. La incidencia del fósforo plasmático inferior a 2.5 mg/dl fue de 64.3% y la de la creatinina plasmática inferior a 0.8 mg/dl fue de 47.4%, aunque no hubo correlación directa entre los valores de ambos parámetros. Destácase fundamentalmente: 1°) La importancia específica que reviste el aumento del calcio iónico; 2°) La ecografía paratiroidea no sólo resultó muy eficaz para la localización del adenoma, sino que en dos pacientes con hipercalcemia aguda contribuyó decisivamente al diagnóstico para asegurar una intervención inmediata. Respecto de la incidencia de valores de creatinina plasmática inferiores a 0.8 mg/dl en el 47.4% de 19 hiperparatiroides sin insuficiencia renal, es atribuible a la disminución del "pool" de creatinina fosfato provocado por la hipofosfatemia.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL MAGNESIO EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. F.R. Spivacow, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Médicas, Sección Metabolismo, Facultad de Medicina, UBA.

Numerosas publicaciones describen en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP) el hallazgo de hipermagnesuria e hipomagnesemia, como resultado de la persistente hipercalcemia. O sea, se postula que la hipercalcemia no sólo produce hipercalcemia sino también hipermagnesuria e hipomagnesemia. Las evidencias de la participación de la parathormona (PTH) en el metabolismo del magnesio (Mg) tanto a nivel de absorción intestinal como en el manejo tubular del mismo, en el sentido de aumento de la reabsorción, plantearían un mecanismo contrapuesto con el anterior. Tratando de confirmar la observación de que los pacientes con HPP presentaban hipermagnesuria e hipomagnesemia debido a su hipercalcemia, estudiamos 10 pacientes (7 mujeres y 3 varones) con diagnóstico confirmado de HPP. Todos nuestros pacientes presentaron hipercalcemia e hipercalcemia (11.9±0.59 y 339.7±111.3 mg/24 hs ±SD). Ninguno de ellos presentó hipomagnesemia (2.3±0.28 mg% ± SD) ni hipermagnesemia (85.4±26.8 mg/24hs ± SD). El índice Ca/Mg fue en todos los casos superior a 2 lo que configura una hipomagnesemia relativa. Nuestros datos no responden a la hipótesis que la hipercalcemia produce hipermagnesuria e hipomagnesemia y sugieren que el papel de la PTH en el manejo renal del magnesio debe ser estudiado con más profundidad.

CONTENIDO MINERAL ÓSEO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. H. Romero Reyes, C. Mautalén, G. Fromm. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

El contenido mineral fue determinado en la unión del 1/3 medio y 1/3 distal del radio por absorción de fotones emitidos por una fuente de 241 Am en 30 pacientes con hiperparatiroidismo primario. En 21 mujeres cuya edad promedio fue de 51.8 años (rango: 27 a 82 años) el contenido mineral (CMO) (promedio ± 1 DS) fue de 590.5 ± 25.0 mg/cm y la relación mineral/ancho (M/A) fue de 468.1 ± 86.1 mg/cm<sup>2</sup>. En las mujeres normales con similar edad promedio, los resultados fueron: CMO: 821.2 ± 95.7 (p<0.001); M/A: 661.1 ± 58.2 (p<0.001). En 9 hombres con hiperparatiroidismo primario, edad promedio 44.6 años (rango: 22 - 78) los resultados fueron los siguientes: CMO: 963.7 ± 193.2 mg/cm; M/A: 636.6 ± 115.3 mg/cm<sup>2</sup>. En los normales de edad similar, los valores fueron: CMO: 1285.5 ± 128.9 (p<0.001) y M/A: 849.6 ± 49.9 (p<0.001). La disminución de la masa ósea fue mayor en las mujeres que en los hombres con hiperparatiroidismo pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de normalidad (comparada con la población normal de Buenos Aires) fue de 70.1 ± 10.2 % en las mujeres y de 77.7 ± 10.2 % en los hombres (p n.s.). Un año después de la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo en 7 pacientes, el aumento promedio del contenido mineral fue 10.1 % (rango: 2.7% a 26.1%). Los resultados indican que a pesar de la ausencia de síntomas clínicos o radiológicos, la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una significativa disminución del contenido mineral del hueso cortical.

1985

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO OCULTO POR UNA ENFERMEDAD CELÍACA CON OSTEOMALACIA. D. Gonzalez, P. Curuchet, B. Elsner, E. Rossi, C. Mautalen. Unidad de Osteopatías Metabólicas, Servicios de Cirugía y Anatomía Patológicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Una paciente de sexo femenino, de 56 años, consultó por dolores óseos que le dificultaban la marcha. EL estudio radiológico reveló fracturas en pelvis, clavícula, costilla y lesiones de resorción subperióstica, con

numerosos quistes en manos y pies. Los datos de laboratorio iniciales: calcemia: 9.3 mg %, fosfatemia 2,3 mg %; fosfatasa alcalina: 134 UKA, PTH: 1800 pg/ml (normal hasta 450 pg/ml); hidroxiprolina urinaria: 335 mg/d; calciuria: 85 mg/d; clearance de creatinina: 64 ml/min. El contenido mineral óseo (CMO) fue 0.289 mg/cm<sup>2</sup> (44.7% de normalidad). La biopsia de yeyuno mostró lesiones compatibles con enfermedad celíaca. Se efectuó el diagnóstico de osteomalacia con hiperparatiroidismo secundario causado por el síndrome de malabsorción intestinal y se inició la terapéutica con 100.000 UI diarias de vitamina D y 1000 mg diarios de calcio. La paciente respondió al tratamiento con marcada mejoría clínica, radiológica y humoral. Once meses más tarde se normalizó la fosfatasa alcalina y el CMO aumento a 0.401 mg/cm<sup>2</sup>. A pesar de la reducción del tratamiento a los 13 meses la calcemia aumento a 10.5 mg %, la calciuria a 237 mg/d y la PTH a 1840 pg/ml. Durante los siguientes 18 meses, la paciente no recibió tratamiento. Se mantuvo la mejoría clínica, radiológica y el aumento de CMO pero la calcemia se elevó a 12.3 mg %, observándose también hipercalcemia y elevación de la PTH. La paciente fue explorada quirúrgicamente, extirpándose un adenoma paratiroideo de 1,15 g; la biopsia de la otra glándula paratiroidea mostro histología normal. Consideramos que esta paciente fue portadora de un hiperparatiroidismo primario, cuya manifestación humoral y diagnóstico clínico fueron inicialmente enmascarados por el déficit de vitamina D provocado por su síndrome de malabsorción.

**DETERMINACIÓN DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN LA FAMILIA DE UNA PACIENTE CON ADENOMATOSIS ENDÓCRINA MÚLTIPLE TIPO I. R.A. Ortiz Arcelan, E.P. Wyse, E. Vega. Servicio de Endocrinología. Hospital Privado. Córdoba.**

A propósito de una paciente portadora de adenoma hipofisiario con hiperparatiroidismo recurrente se realizó la determinación de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad y se determinó que el haplotipo determinante de estos apudomas en la familia sería el HLA A32, Cw7, B49, Dr4. La paciente propósito fue sometida, a lo largo de un seguimiento de casi 20 años, a radioterapia hipofisiaria (4500 rads), paratiroidectomía izquierda inferior en 1977, pielolitomía derecha en 1980, tratamiento con bromocriptina por hiperprolactinemia, nueva paratiroidectomía inferior derecha o izquierda y superior derecha, permaneciendo con ciclos regulares y calcemias normales. Las mayores cifras de calcio fueron de 14.1 y 12.2 mg %, para la primera y segunda intervención de paratiroides, respectivamente. Si bien el haplotipo (HLA A1 -B8 D3) más frecuente en enfermedades endócrinas, también los tiene la paciente, el verdadero haplotipo condicionante de la adenomatosis endócrina múltiple es otro en esta paciente.

1986

**CARCINOMA DE PARATIROIDES EN UNA FAMILIA CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. E. Vega, Z. Rubin, C. Mautalen, B. Elsner, F. Gerasi, M.C. Ridruejo. Unidad de Osteopatías Metabólicas y Servicio de Patología, Hospital de Clínicas; Servicio de Endocrinología Hospital Militar Central. Buenos Aires, Argentina.**

El motivo de esta presentación es comentar la existencia de una familia en la que dos hermanas presentaban hiperparatiroidismo 1°: una, de 36 años, con un adenoma de paratiroides que fue operado, y la otra con un carcinoma funcionante. Esta última comienza con su síndrome hipercalcémico a los 27 años. Debe ser intervenida en dos oportunidades (29 y 31 años) por recidiva y aún así no se logra normalizar su calcemia, pese al APD endovenoso y a la calcitonina. Su estado general empeora por fracturas, falla renal e infecciones persistentes. Una TAC revela metástasis pulmonar probable, que la cirugía corrobora. En el posoperatorio, hipocalcemia severa que se controla con 1,25 DHCC y calcio, pero pese a normocalcemia, fallece por insuficiencia renal y sobre infección micótica. Se quiere destacar la temprana edad de comienzo en estos casos de hiperparatiroidismo hereditario y carcinoma, para diferenciar esta patología del carcinoma esporádico, lo que estaría avalado según Jackson, por distintos mecanismos genéticos implicados, dado que una mutación ya estaría presente al nacer. En la literatura se han podido constatar hasta la presente cinco familias con hiperparatiroidismo primario y carcinoma.

**COMPARACIÓN DE LA DISCRIMINACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE PTH SÉRICA EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HP 1°). UTILIZANDO 2 SISTEMAS DIFERENTES DE MEDICIÓN. C.A. Mautalen, C. Casco, J. Somoza. Unidad de Osteopatías y Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal.**

Dada la heterogeneidad de la PTH circulante y las distintas metodologías utilizadas se comparan las experiencias obtenidas al utilizar sucesivamente dos métodos distintos. En el 1er. sistema de medición se utilizó como trazador la bPTH 1-84 marcada con 125I y como St de referencia el bPTH 1-84. El antisuero utilizado es el CH9 (Dr. Slatopolsky) que reconoce fundamentalmente fragmentos medios moleculares y la porción carboxilo terminal de la molécula de PTH. Con este sistema se midió la PTH 1-84 equivalente en: a) 124 sujetos normales, los valores hallados fueron (Pr ± DS 231 ± 150 pg/ml, con un rango de 20-440; b) 60 pacientes con (PT 1°) el valor obtenido fue de 1272 ± 125 pg/ml. De estos resultados, 5 casos (8 %) estaban dentro del rango normal y 4 (7%) en el límite superior de normalidad. En el 2° sistema de medición se utiliza el péptido 43-tyr-44-68 hPTH marcada con 125I como trazador y como St. de referencia sin marcar. Se utilizó el mismo antisuero. Con este sistema se midió: la PTH-medio molecular equivalente en: a) 95 sujetos normales; el valor de PTH fue de 49,9 ± 20,4 pg/ml; b) 24 pacientes con (HP 1°) con los valores de PTH promedio de 847 ± 254 pg/ml. Todos los resultados obtenidos estaban netamente diferenciados del límite superior normal. Concluimos que en los grupos estudiados con (HP 1°) la PTH medio molecular equivalente tuvo una mejor discriminación diagnóstica que la PTH 1-84 equivalente.

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SOBRE LA LOCALIZACIÓN GLANDULAR CON TÉCNICAS NO INVASORAS. G.A. Fromm, O. Blejman, H. Marchitelli, O. Parysow, L. Plantalech. Servicios de Endocrinología, Imágenes y Cirugía General del Hospital Italiano, Buenos Aires.**

Expónese la experiencia obtenida con 23 pacientes afectados de hiperparatiroidismo (HPT 1°) verificados quirúrgicamente -20 en operación inicial y 3 reoperados- mediante localización por imágenes con ecografía cervical



(E.C.), centellografía con Ta201/Tc99m y tomografía computada (T.C.). La frecuencia de empleo de cada técnica y la proporción de tipos de HPT 1° fue dispar. La E.C. con ultrasonógrafo sectorial de 7,5mHz se efectuó en los 23 pacientes (90 glándulas) obteniendo: sensibilidad 50%, especificidad 98% y precisión 79 %. Si se considera aisladamente los 18 adenomas y adenocarcinomas paratiroides (PT) hubo sensibilidad 94%, especificidad 98 % y precisión 79 %: en cambio en los 5 casos (18 glándulas) con hiperplasia PT, la sensibilidad y la precisión se redujeron a 5,6%. Destácase que en 3 casos de hipercalcemia aguda (más de 15 mg/dl), la E.C. contribuyó al diagnóstico y a la localización de 2 adenomas y 1 adenocarcinoma PT. La centellografía con Ta201/Tc99m reveló en 4 pacientes (15 glándulas) una sensibilidad y precisión del 20%. La T.C. efectuada en 5 casos (19 glándulas), de las cuales 3 eran hiperplasias, reveló: sensibilidad 23%, especificidad 100%, precisión 47 %. En el HPT 1° se recurrirá inicialmente a la E.C. y en los casos negativos o cuando se presuma hiperplasia al Ta201/Tc99m. Cuando ambas exploraciones son negativas, está indicada la investigación mediastino-cervical con T.C. Cabe agregar que en la operación de 4 casos de hiperplasia, se completó la identificación glandular con la inyección i.v. de azul de metileno al 1 % 5 mg/kg).

**DETECCIÓN DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN MADRE DE RECIÉN NACIDO CON HIPOPARATIROIDISMO TRANSITORIO.** O. Blanco, G.A. Fromm, A.J. Tomino, C. Mautalen, C. Casco. Hospital Italiano, Departamento de Pediatría y Servicio de Endocrinología, COMLIT. Buenos Aires.

Recién nacido de término (PN 2800 g) presentó convulsiones generalizadas en la tercera semana de vida. Calcemia: 6.1 mg/dl. Fosforemia: 9.3 mg/dl. Fosf. Alc.: 95 mU/ml (VN hasta 400). RTF: 97 %. Tratado con infusión IV de Ca, continuó luego con vit. D y calcio oral, suspendiendo esta medicación a los cinco meses de vida con Calcemia: 10.4 mg/dl, Fosforemia: 6,6 mg/dl y Fosf. Alc.: 375 mU/ml. No detectándose posteriormente ninguna anomalía en la homeóstasis fosfocálcica. Presumiendo hipoparatiroidismo transitorio por hiperparatiroidismo materno, se estudió a la madre de 29 años de edad, hallándose: Calcemias: 12.3; 11.7 mg/dl. Ca iónico: 5.68; 5.45 mg/dl. PTH: superior a 10 mU/ml (VN hasta 7). RTF disminuida: 83 %. Hipocalciuria: 110 mg/24 hs. Cociente Ca/creat urin: 0.09 y Cociente Ca/100 ml filtrado glomer: 0.054. Disminución significativa de la concentración mineral ósea cortical (CMO): 528 Mg/cm<sup>2</sup> (70 % de VN). Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario fue intervenida quirúrgicamente, extirpándose un adenoma paratiroideo inferior derecho, retroesofágico con predominio de células principales. Destácase que pese al mantenimiento diario de 4 g de Ca y 132000 U de ergocalciferol, se mantuvo una discreta hipocalcemia durante 3 meses, y que 48 meses después de la operación se verificó sólo un discreto aumento de la CMO: 559 mg/cm<sup>2</sup> (73,8 % de VN).

1987

**HIPERPLASIA PARATIROIDEA PRIMITIVA (HPP) ASOCIADA CON ADENOCARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES.** G.A. Fromm, H. Marchitelli, L. Plantalech, A. Morandi. Servicios de Endocrinología, Cirugía General y Patología del Hospital Italiano, Buenos Aires.

Preséntase una observación de HPP asociada, que no corresponde a ninguna de las formas conocidas del síndrome de Wermer. En un varón de 27 años se verificó, a raíz de una hematuria, las manifestaciones propias de un hiperparatiroidismo primario asociado con un nódulo indurado en el lóbulo tiroideo izquierdo (I). Las imágenes centellográficas con T1201/Tc99 revelaron acentuada hipercaptación en el segmento inferior 1 (11) que, por el tamaño y la hipercogeneridad observadas en la ecografía, fueron referidos a una neoplasia tiroidea. Los tenores de VAM, adrenalina y noradrenalina sérica fueron normales. En la operación, previa biopsia por congelación, que reveló adenocarcinoma folicular en lóbulo tiroideo I, se efectuó tiroidectomía total. La exploración de las paratiroides (PT), cuya histología certificó hiperplasia, permitió comprobar que el tamaño de la PT II era muy superior al de las restantes. Se resecó las dos PT I y las ID. Ocho meses después de la operación, el estado clínico y humoral eran muy satisfactorios. Destácase finalmente: 1° las ventajas de la asociación del T1201/Tc99 con la ecografía cervical; 2° la asociación de HPP con un adenocarcinoma folicular tiroideo; 3° la circunstancia de que la PII tenía un tamaño y eventual función superior a las demás PT.

**HIPERPARATIROIDISMO 1° (HPT1°) POR ADENOMA MEDIASTINAL LOCALIZADO CON ARTERIOGRAFÍA SELECTIVA. RESECCIÓN E IMPLANTACIÓN PARATIROIDEA EN ANTEBRAZO.** G.A. Fromm, H. Marchitelli, J. Salvidea, L. Plantalech, C. Casco, C.A. Mautalen. Servicios de Endocrinología y Cirugía General del Hospital Italiano y COMLIT, Buenos Aires.

Discútense las implicancias planteadas por un HPT 1° por adenoma mediastinal, en materia de localización por imágenes y su solución quirúrgica. Una mujer de 32 años presentó manifestaciones de HPT florido, con PTH superior a 2000pg/ml y CMO en el radio de 43.7%. La ecografía cervical y el scan con T1201/Tc99 sugirieron un adenoma paratiroideo (PT) inferior derecho. La operación inicial fue infructuosa, resecándose 4 PT indemnes, persistiendo el HPT. La TC fue negativa, por lo que se recurrió a la angiografía selectiva digital, que reveló en mediastino anterior y superior una tumoración, irrigada por la arteria mamaria interna derecha. En la 2° operación se resecó un adenoma PT, de células principales, de 30x20x8 mm. Se efectuó la implantación de pequeños segmentos del adenoma, debajo de la fascia del supinador largo. En el posoperatorio se indicó diariamente calcitriol (0.75ug) y calcio (4g), que se redujo paulatinamente. Seis meses después de la operación, con el aporte diario de 2g de calcio, la calcemia era 8.8mg/dl, el calcio iónico 3.64 mg/dl y el PTH 40pg/ml, con aceptable restitución clínica. Considérase que: 1° la ecografía, el scan por sustracción de imágenes y la TC no permitieron una localización correcta, la que fue lograda con la arteriografía selectiva digital y 2° la implantación paratiroidea atóloga funcionó en forma aparentemente satisfactoria después de 6 meses de su ejecución.

1989

CONTENIDO MINERAL ÓSEO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. F. Spivacon, G. Rodríguez, E. Fradinger, J.R. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

El Hiperparatiroidismo primario (HPP) es una patología caracterizada por un exceso de hormona paratiroidea (PTH) que afecta el Metabolismo Fosfocálcico. Sus dos; manifestaciones más comunes son la Litiasis renal y la osteitis fibrosa quística. Hay estudios que demuestran la pérdida del BMC en pacientes con HPP, valoraciones realizadas por densitometría de simple y de doble haz. Sin embargo, no hay trabajos de densitometría ósea que comparen los valores del contenido mineral óseo antes y después de la cirugía paratiroidea. OBJETIVO: Determinar las variaciones en el contenido mineral óseo en pacientes con HPP antes y después de la cirugía de paratiroides. MATERIAL Y MÉTODOS: Se analizaron 5 pacientes con diagnóstico de HPP que consultaron por nefrolitiasis. El diagnóstico fue confirmado histológicamente en todos. Se tomaron 4 mujeres y 1 hombre con una edad promedio de 37,5 +/- 10,6 años. Con un tiempo de evolución desde la presentación clínica de nefrolitiasis de 11 años. El contenido mineral óseo fue medido antes y 12 meses después de la cirugía con un densitómetro Dual Norland 2600. Se realizó el perfil bioquímico del metabolismo fosfocálcico en todos y la localización en cuello fue realizada con ecografía y TAC. RESULTADOS: Se observó a los doce meses de la cirugía una mejoría de la densidad mineral ósea en columna lumbar del 7.5%, en cuello de fémur del 6.6%, en trocánter del 9.10%, en Triángulo de Ward del 7%, y cuerpo entero del 2.05%. Entre los datos bioquímicos una caída del 20% en CaT, un 22% en CaI, un 104% en FOH, un 74% en BGP y normalización en PTH. CONCLUSIONES: Los resultados del presente trabajo ponen en evidencia la mejoría del contenido mineral óseo valorado por densitometría dual, luego de un año de cirugía en todos los pacientes analizados. Así como también la corrección de todos los parámetros bioquímicos.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN LA INFANCIA. H. Cassinelli, B. Oliveri, H. Mendilaharsu, C. Bazzani, C. Mautalen, C. Bergada. División de Endocrinología, Hospital de Niños "R. Gutierrez". Laboratorio de Osteopatías, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

El hiperparatiroidismo primario en la infancia, contrariamente al hipoparatiroidismo es una enfermedad extraordinariamente infrecuente. Se presenta una niña que comenzó a los 10 años con dolores óseos y deformidades en miembros inferiores que determinaron invalidez en la marcha. A los 13 años presentaba baja talla, deformidades óseas y un pequeño nódulo palpable de 1.5 cm debajo del lóbulo izquierdo tiroideo. En sangre: CA.T 11.2 mg % (VN 8.8 - 10.4), CA I: 5.56 mg % (VN 4.1 a 4.85), FA: 1300 UI/L (VN 57 - 258) CAur: 7 mg/kg/día (VN hasta 5), PTH: 1520 pg/ml (VN hasta 90). La radiología reveló lesiones de resorción subperióstica, osteoporosis, signos de raquitismo, quistes subortocales, epifisiólisis en las 4 extremidades, tumores pardos y ausencia de la lámina dura. La densitometría ósea reveló una disminución del contenido mineral óseo tanto en hueso cortical como trabecular (déficit del 40 % y 45.7% respectivamente). El nódulo paratiroideo se constató con la centellografía por substracción de imágenes empleando Ta 201 y Tc 99 y por ecografía. Se extirpó un adenoma paratiroideo a células claras de 2 x 2 cm y de 7 gr. Veinte horas post-cirugía la paciente presentó tetania por hipocalcemia, modificándose con calcio y 1.25(OH)2Vit.D, medicación ésta que recibió durante 9 meses. Durante la medicación y luego de suspendida la misma, se observó una buena evolución clínica, los valores plasmáticos de las diferentes determinaciones se normalizaron y el contenido mineral óseo, tanto cortical como trabecular mejoró ostensiblemente ( $\Delta$  de variación de la paciente 43.2 % Y 42,4 % respectivamente).

1991

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPT 1°), NUESTRA EXPERIENCIA. H. Salerni, S. Colombo, M. Tamborenea, F. Fogiel, S. Belli, M. González Rosas. División Endocrinología Hospital Durand. Capital Federal.

El HPT 1° en nuestro medio es infrecuente, probablemente por subdiagnóstico. Presentamos nuestra experiencia en 20 casos. El objetivo del mismo es caracterizar las manifestaciones clínicas a través del análisis retrospectivo y jerarquizar las alteraciones más frecuentes del estudio metabólico. Consultaron por: litiasis renal 25%, dolor óseo-articular 20%, hipercalcemia 20%, derivados con diagnóstico de HPT 1° 20%. Se encontró: litiasis 60% (evolución media 18,4 años) compromiso óseo (radiología/densitometría) 60%. Asintomáticos 6%. Tenían calcemia total (CaT) normal 30%, calcio iónico (Cai) también normal 29%. Cuando se efectuó Cai seriado, todos los pacientes presentaron por lo menos un valor aumentado. El umbral de fósforo (TMP/FG) estuvo disminuido en el 77%. Cuando se utilizó un ensayo sensible y preciso, la PTH estuvo aumentada en el 100%. Con los otros ensayos la PTH fue normal en el 6%. Asociación con Neoplasia Endócrina Múltiple 10%, con patología tiroidea 25%. La ecografía y el centellograma Talio/Tecnesio correlacionaron positivamente con la cirugía en 91%. Conclusión: la calcemia (iónica/total) aislada normal no descarta el HPT 1° en el paciente litiasico. El elemento de laboratorio más orientador en el HPT 1° fue la disminución del TMP/FG, sobre todo en el paciente no litiasico. El dosaje de PTH con metodología adecuada es útil para la confirmación del diagnóstico.

1995

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPTP): CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA EN 60 PACIENTES PARATIROIDECTOMIZADOS. R. Guelman, H. Marchitelli, G.A. Fromm, A. Galich, H. García, L. Plantalech. Servicios de Endocrinología- Med. Nuclear, Anatomía Patológica y de Cirugía- Hosp. Italiano de Bs. As.

Objetivo: Evaluar retrospectivamente las características clínicas (compromiso renal-litiasis- u óseo), bioquímicas e histológicas de una población de pacientes sometidos a paratiroidectomía por HPTP. Población y Métodos: Se evaluaron 60 pacientes (22 hombres) de una edad media de 52.02±13.6 años (rango 21-73 años) intervenidos en nuestro hospital en el período 1980-1995, quienes presentaron hipercalcemia asociada a elevación de la PTH. Se dosaron calcemia, calciuria, creatininemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina (v.n. hasta 190 UI/l)- todos efectuados por los métodos convencionales- y PTH fracción medio-molecular (v.n. hasta 125 pg/ml). Se subdividió a la población en 1) litiasicos, según clínica, ecografía y/o urograma excretor que así lo evidenciarán; 2)

compromiso óseo, por clínica (dolores osteócopos), Rx y, en los últimos años, con DMO; 3) patología mixta, aquellos que presentaran ambas características precedentes. Según diagnóstico histológico de las paratiroides, se clasificó en adenomas, hiperplasia y carcinoma. Resultados y Conclusiones: Desde el punto de vista histológico, se verificó: Adenomas 70% de los casos (1 formaba parte de MEN); Hiperplasia 25% (4 formaban parte de MEN) y Carcinoma 5%. Desde el punto de vista clínico, se verificó: Tabla I

	LITIASIS=45% n=27	E. ÓSEA=38,3% n=23	PATOL.MIXTA=16,7%
CALCEMIA mg/dl	11,9±0,9 n:25*	12,77±1,74 n:22*	12,27±2,01 n:10
CALCIURIA mg/d	371,69±42,93 n:13**	258,5±145,4 n:10	196±50,88 n:5**
PTH pg/ml	845,25±189,9 n:20	645,37±137,74 n:18	656,86±255,2 n:8
F. ALCAL. UI/L	169,78±16,5 n:9***	589,93±122,2 n:14***	689,75±437,3 n:4
Tpo.Evol.-Meses	98,87±23,27 n:23****	32,72±10,01 n:18****	77,4±51,2 n:5

\*: p<0.05 \*\*:p<0.03 \*\*\*: p<0.01 \*\*\*\*: p<0.02

Tabla II – Prevalencia de síndrome clínico de acuerdo a anatomía patológica

	LITIASIS	E. ÓSEA	PATOL:MIXTA
HIPERPLASIA	53,30%	33,30%	13,30%
ADENOMA	40,50%	40,50%	19,00%

- 1) El HPTP se observa con mayor predominio en mujeres mayores de 50 años.
- 2) Las condiciones clínicas prevalentes son las litiasis renal en 45% y la afección ósea en el 38%. 3) Los litiasicos presentaron menor calcemia, tendencia a mayor calciuria y un mayor tiempo de evolución, con fosfatasa alcalina menor que los de patología ósea. 4) En los pacientes con hiperplasia se observó una mayor prevalencia de litiasis que en los portadores de adenomas. 5) Esta mayor prevalencia, la presencia de menores calcemias y la tendencia a mayores calciurias en los pacientes litiasicos, junto al mayor tiempo de evolución, nos plantea la posibilidad, al igual que D'Angelo y col. (Miner. Electrolyte.Metab.1992; 18(6):359-64), que el cuadro HPTP litiasico podría representar una entidad clínica distinta del HPTP no litiasico, constituyendo el primero, quizás, un evento consecutivo a un trastorno de la reabsorción tubular renal del calcio.

1996

TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO LEVE (HPTPL): CORRELACIÓN DENSITOMÉTRICA Y BIOQUÍMICA CON EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO - ESTUDIO PRELIMINAR R. Guelman, E. Cambiasso, G. Fromm, A. Galich, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires

Objetivo: Evaluar la evolución de la densidad ósea y del metabolismo fosfocálcico en pacientes con HPTP asintomático o con síntomas leves que fueron tratados médicamente. Correlacionar dicha evolución con la de pacientes con HPTP leve-moderado sometidos a paratiroidectomía. Población: 11 pacientes con tratamiento médico (TM) de 68.4±1.6 años de edad (8 con bisfosfonatos- pamidronato o alendronato- y 3 con estrógenos) y 9 pacientes de edad media 59.9±4.8 años (p:N.S.) a los que se efectuó paratiroidectomía (TQ). Se realizó evaluación bioquímica basal e intratratamiento o posquirúrgica tardía. Se consideraron los valores de densitometría de radio, raquis lumbar y fémur proximal, medidos por DEXA (Lunar DPX-L ®) pretratamiento y al año. Se efectuaron dosajes de calcemia total, fosfatemia, creatininemia, fosfatasa alcalina (v.n.: hasta 190 mUI/l), calciuria y creatininuria por métodos convencionales. La PTH sérica por RIA con Ac. dirigido a la fracción medio-molecular (v.n.: hasta 125 pg/ml)

Resultados: Datos expresados como Valor Medio±SEM

		LUMBAR	CUELLO F.	T. WARD	TROCANT.	RADIO 33%	RADIO U.D.
VALOR DE DMO BASAL (mg/cm <sup>2</sup> )	TM	1038±102.5 n=9	758.6±63.3 n=7	601.1±60.5 n=7	682.1±44 n=7	520.8±43.3 n=9	271.1±31.2 n=9
	TQ	870±46.8 n=5(*)	783.2±55.4 n=5(*)	646.4±68.3 n=5(*)	749.8±77.5 n=5(*)	451±36.8 n=4(*)	204±30 n=4(*)
VARIACIÓN DE DMO (%)	TM	1.1±1.2 n=9	3±1.44 n=7	0.65±3 n=7	4.68±2.3 n=7	0.08±0.8 n=9	(-2.18±1.8 n=9
	TQ	5.77±2.3 n=5(*)	1.78±1.82 n=5(*)	(-2.7)±4.6 n=5(*)	(-4.95)±7.6 n=5(*)	2.21±0.82 n=4(*)	7.97±2.37 n=4(+)

Significancia estadística entre TM y TQ: (\*) p N.S. (+): p=0.07 (+): p<0.01

	PTH (pg/ml)		Calcemia (mg/dl)		Calcio/Creat.Ur. (mg/g)	
	Médico	Quirúrgico	Médico	Quirúrgico	Médico	Quirúrgico
Basal	239.5±29.5 n=10	802.56±275.2 n=9(**)	10.9±0.27 n=10	11.63±0.22 n=9 (*)	266.11±52.1 n=9	429.67±85.3 n=9 (*)
1 Año	280.5±33.7 n=6 (+)	60.83±4.2 n=6 (++)	9.55±0.27 n=11 (+)	9.22±0.24 n=9 (+++)	234.27±32.1 n=11 (+)	155.25±28.6 n=8 (++)

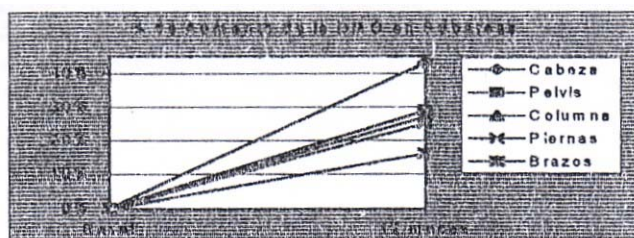
	Fosfatemia (mg/dl)		Fosfatasa Alcal.(mUI/l)		Creatininemia (mg/dl)	
	Quirúrgico	Médico	Quirúrgico	Médico	Quirúrgico	Médico
Basal	2.81±0.17 n=8	2.81±0.16 n=8 (*)	161.7±15.1 n=10	259.67±31.4 n=9 (**)	0.83±0.05 n=10	0.69±0.04 n=9 (**)
1 Año	3.11±0.2 n=10 (+)	3.33±0.19 n=9 (++)	131±9.3 n=11-p=0.09	119.78±9.3 n=9 (+++)	0.79±0.06 n=11(+)	0.71±0.06 n=9 (+)

Tto Cx. Vs M: (\*): p N.S. (\*\*): p<0.05 (\*\*\*): p<0.01 Basal vs. 1 Año de Tto.: (+): p N.S. (++): p<0.05 (+++): p<0.001

1999

RECUPERACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN DIFERENTES ÁREAS ESQUELÉTICAS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO DESPUÉS DE LA PARATIROIDECTOMÍA. S. Di Gregorio, C. Mautalen. Sección de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

El efecto de la paratiroidectomía sobre la masa ósea en pacientes con hiperparatiroidismo ha sido estudiado, tanto sobre columna lumbar como en la cadera. Los aumentos más importantes fueron en los pacientes con mayor compromiso óseo previo a la cirugía, pero en general no se logró una restitución "ad integrum". La evolución de las áreas del esqueleto total luego de la paratiroidectomía no ha sido estudiada. Se presentan cuatro pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en los cuales se evaluó la recuperación de la masa ósea en esqueleto total y sus diferentes áreas antes y durante un lapso de uno y dos años posteriores a la cirugía. Pacientes y Métodos: Se estudiaron 4 pacientes (2 mujeres y 2 hombres) con una edad promedio de 47 años (rango 22 a 65 años) con diagnóstico de hiperparatiroidismo severo. El esqueleto total mostró una disminución promedio del 34%. Las áreas esqueléticas más afectadas inicialmente fueron el cráneo y las piernas con una disminución del 39% y las menos afectadas los miembros superiores con una disminución alrededor del 26%, de los valores correspondientes al sexo y edad de cada paciente. Resultados: 12 meses después de la cirugía la recuperación en el esqueleto total fue de 24%, mientras que en las subáreas el cráneo fue superior con un incremento del 42% con respecto al basal; la pelvis, columna y piernas aumentaron entre un 24 y 28%.



Conclusiones: la importante recuperación observada en las áreas de: el cráneo, pelvis y columna podría deberse a que en ellas coexisten hueso trabecular y cortical, mientras que las extremidades, con menor aumento, tienen hueso predominantemente cortical.

2000

TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO LEVE. Z. Man, F. Sayegh, A. Otero. Centro T.I.E.M.P.O, Buenos Aires, Argentina

Durante 36 meses se siguieron 15 pacientes, con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTp), 12 mujeres de  $60 \pm 8,3$  años y 3 hombres de  $41 \pm 20,8$  años. Clínicamente, 8 pacientes se encontraban asintomáticos, 3 de ellos diagnosticados por screening de osteoporosis (OSP) y 5 con diagnóstico previo de OSP; 7 pacientes consultaron por síntomas (1 por fractura de cadera y 6 por litiasis renal). Se realizó densitometría ósea en columna lumbar (DMOCLAP) y fémur (DMOCF), a 12 pacientes. Todos presentaron, por lo menos, osteopenia (OMS, Informe 843; 1994). Se realizaron 7 DMOCLAP, encontrando que 2 pacientes (28 %) tenían osteopenia y OSP (72%). Se realizaron 9 DMOCF, de los cuales 3 tenían osteopenia (33 %) y 6 OSP (66%).

Aun hoy en día es controversial el tratamiento ideal del HPTp. Para los pacientes con un grado leve, la conducta varía desde la observación hasta la cirugía. Los pacientes menores de 50 años, calcio sérico 1 mg/dl por encima del límite superior normal, crisis hipercalcémica, marcada, litiasis renal o con DMO con  $Z < -2$ , deben ser operados. Aunque algunos de ellos tuvieran indicación quirúrgica, existía contraindicación para la misma, incluido la negación del paciente. Intentamos en estos pacientes el tratamiento médico, con motivo de buscar el control bioquímico de la enfermedad. Se les indicaron alendronatos para normalizar la calcemia. A los tres meses se les agregó calcitriol en dosis bajas (una vez que corrigieran la hipercalcemia e hipercalciuria), con el fin de normalizar los valores de PTH. De persistir a los tres meses la hipercalciuria, se agregaron tiazidas al tratamiento.

Los resultados fueron:

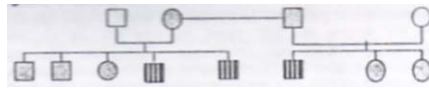
Tiempo	Calcio total (mg/dl)	Calcio iónico (mg/dl)	PTH (*)	Calcio/creatinina	Fósforo sérico (mg/dl)	Fosfatasa Alcalina (*)
Basal	10,7±0,5	5,1±0,2	1,7±0,8	0,32±0,21	2,8±0,5	0,78±0,3
1 mes	10,0±0,7	5,1±0,1		0,32±0,22	2,4±0,9	0,91±0,3
3 meses	10,2±0,4	5,1±0,3	1,6±1,2	0,29±0,20	2,6±0,3	1,06±0,4
6 meses	10,1±0,6	4,8±0,5	0,8±0,6	0,20±0,01	2,8±0,5	0,73±0,1
12 meses	10,3±0,6	4,8±0,1	1,1±0,1	0,25±0,12	3,2±0,9	0,71±0,2
18 meses	10,0±0,3	4,7±0,3	0,7±0,2	0,17±0,07	2,9±1,0	0,57±0,2
24 meses	10,3±0,5	5,3±0,3	1,0±0,1	0,30±0,15	3,3±0,7	0,61±0,2
30 meses	10,2±0,7	4,5±0,5	0,7±0,5	0,12±0,37	3,2±0,5	0,57±0,1
36 meses	9,6±0,6	4,5±0,6	0,7±0,5		2,7±0,1	0,54±0,05

(\*) número de veces por encima del límite superior normal.

Los resultados de la tabla superior pertenecen al 60% de los pacientes, quienes respondieron al tratamiento (9/15). El tratamiento médico permite controlar los índices bioquímicos del hiperparatiroidismo leve, al menos en el 60 % de los pacientes. El tratamiento médico es una alternativa cuando la opción quirúrgica o la simple observación no son aplicables.

**HIPERPARATIROIDISMO FAMILIAR: TRES HOMBRES JÓVENES AFECTADOS EN UNA FAMILIA.** Z. Rubin, S. Di Gregorio, A. Bagur, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

El hiperparatiroidismo familiar no asociado a neoplasias endócrinas múltiples (NEM) es una patología infrecuente (67 casos descritos en la literatura). Se presenta a tres miembros de una familia, en quienes se diagnosticó hiperparatiroidismo primario (HP) en dos hermanos gemelos y un primo hermano. Caso 1: hombre de 21 años que se interna por hipercalcemia (16.7mg/dl) sintomática (nauseas, vómitos), dolores óseos generalizados e hipertensión arterial (150/90). Los parámetros de laboratorio fueron los siguientes: calciuria: 1194mg/24 hs, fosfatemia: 2.0mg/dl, PTHmm: 1200pg/dl (VN: 20-100pg/ml). La densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total: 0.664gr/cm<sup>2</sup> (Z score -4.63). Se extirpó un adenoma único. Al año de la cirugía la masa ósea se normalizó con remisión clínico-bioquímica. Caso 2: hermano gemelo del caso 1. El laboratorio mostró: calcemias en varias determinaciones de 10,5-10.7mg/dl, calciurias de 385-480mg/24hs, fosfatemia de 2.3mg/dl y PTHmm 170pg/ml. Está asintomático bajo control clínico. La DMO es normal. Caso 3: primo hermano de 27 años. Internado por nauseas y vómitos. Sin diagnóstico, por sugerencia de la familia se efectuó un dosaje de calcemia y se diagnosticó HP. Fue operado de un adenoma paratiroideo. Es seguido en otro centro.



■ Casos 1 a 3. □ ○ Miembros de la familia con calcemia normal. Conclusiones: 1-En esta familia estudiada a propósito del caso 1 se diagnosticó hiperparatiroidismo familiar no asociado a NEM, en otros 2 miembros. 2- Dos de los pacientes operados tuvieron un adenoma, a pesar de que lo más frecuente en HP familiar son las hiperplasias múltiples. 3- Los pacientes en el HP familiar son más jóvenes y la relación hombre/mujer es mayor que en el HP no familiar.

2001

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: EVALUACIÓN DE 105 CASOS.** L. Plantalech, A. Galich, R. Guelman, J. Fassi, M. Buttazzoni, G. Fromm. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las características clínicas, anatomopatológicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con Hiperparatiroidismo Primario -HPP- en el período 1980-2000. Población y métodos: Se seleccionaron 105 pacientes con HPP, paratiroidectomizados, de edad x: 55.2 + 13.9 (17-86 años), 73 mujeres. Se subdividió a la población de acuerdo a décadas (D80 y D90). Se clasificó la forma de presentación clínica en: asintomática (Asin.), nefrolitiásica (Nlitis.), ósea, síndrome hipercalcémico (Hipca) y varias y la anatomía de las paratiroides en adenoma (Aden), Carcinoma (CarcPT) e Hiperplasia (Hiperpl). Se evaluaron datos de calcemia (Cas), parathormona molécula-media PTH, (vn hasta 125 pg/ml), creatininemia (Crs), y las radiografías óseas de 52 pacientes. Se estableció la prevalencia de sexo (Índice M/V).

Resultados: Se expresan como x±e.s. y porcentajes (%).n: ( )

Tab 1	Edad	n	M/V	N litias	Ósea	Asint.	Hipca	Varios
D 80	52.4±2.3	37	1.3	37.4%	22.8%	1.61%	13.3%	24.9%
D 90	56.4±1.6	68	3.3	36.3%	25.0%	19.3%	8.7%	10.7%

Tab 2	Cas mg%	Pth pg/ml	Crs mg%	Adenoma	Carc Pt	Hiperpl
D 80	12.8±0.6 (36)*	786.7±119.9 (31)	1.34±0.14 (29)**	62.8%	11.4%	25.7%
D90	11.7±0.2 (67)	753.6±102.8 (61)	0.96±0.45 (60)	66.1%	1.7%	32.2%

D80 vs D90 \* p < 0.02; \*\* p < 0.001

Se corrió por Rx prevalencia de osteitis fibrosa en la D80 (50% vs 9.3%) y osteoporosis en D90 (75% vs 15%). Conclusiones: El HPP de la D 80 fue de presentación más grave. En la D90 se incrementó su diagnóstico especialmente en las mujeres. Las formas de presentación clínica no variaron pero se comprobó mayor número de HPP asintomático que requirió posterior cirugía. Decreció la prevalencia de cáncer y se incrementó la de hiperplasia paratiroidea.

2003

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLÓGICAS EN LOS ÚLTIMOS CINCO LUSTROS.** R. Guelman, A. Jaen, M. Diehl, H. Garcia, L. Plantalech. Serv de Endocr. y Medicina Nuclear. Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) ha evidenciado cambios en su presentación desde la medición rutinaria de la calcemia. Es nuestro objetivo determinar las características anatomopatológicas de estos cambios

en los últimos 25 años. Evaluamos 136 mujeres (x: 59,04±1,1 a) y 38 varones (x: 52,2±2,5 a) con HPTP, operados entre 1979 y 2003. Se consideró los aspectos clínicos y bioquímicos en relación a los diagnósticos de adenoma (A), hiperplasia difusa (HD), hiperplasia nodular o adenomatosa (HA) y carcinoma (CA). Resultados:

	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	1999-2003
TOTAL N(%)	8 (100%)	25 (100%)	30 (100%)	43 (100%)	68 (100%)
ADENOMA	8 (100%)	15 (60%)	20 (66,7%)	26 (60,6%)	45 (66,2%)
HIPERPLASIA DIFUSA	0	7 (28%)	7 (23,3%)	9 (20,9%)	7 (10,3%)
HIPERPLASIA ADENOMATOSA	0	0	2 (6,7%)	6 (14%)	14 (20,6%)
CARCINOMA	0	3 (12%)	0	1 (2,3%)	0
NORMALES	0	0	1 (3,3%)	1 (2,3%)	2 (2,9%)
EDAD (años)	53,4±6,7	50,4±2,8	55,5±2,1	59,4±2	60,5±1,7*
EVOL. DE SÍNTOMAS (meses)	56,7±20,2	70,2±23,1	92,3±23,9	83,9±18,7	22,3±2,9**
CALCEMIA (mg/dl)	14,3±0,7	12,6±0,3	11,9±0,4	11,7±0,2	11,3±0,1***

ANOVA: \*p<0,02 \*\* p<0,002 \*\*\*p<0,0001

En el CA la calcemia presentó el valor máximo y, entre las entidades benignas, en la patología adenomatosa fue mayor que en la HD (CA: 14,7±1,15 mg/dl, A: 12±0,16 mg/dl; HA: 11,57±0,28 mg/dl; HD: 11,2±0,25 mg/dl; p<0,05). Se comprobó un descenso de la calcemia con los años, a expensas de HPTP con A (14,3±0,7 vs. 11,3±0,15 mg/dl; p<0,0001). Los pacientes con HA presentaron la mayor edad (HA: 64,2±2,7 años vs. A: 56,7±1,3, p:<0,02; HA vs. HD: 57,1±2,1, p:0,06; HA vs. HPTP persistente: 49,5±7,6 –p:<0,05. Se observaron cambios con los lustros en la edad de presentación de HPTP con HD (x: 48,4±4,9 vs. 62,6±4,3; p<0,03). En nuestra población la prevalencia de A fue de 65,5%, la de hiperplasia de 29,9% y la de CA 2,3%. A diferencia de otras series, observamos una mayor proporción de hiperplasias, verificando un incremento de la HA en los últimos 10 años. Se evidenció un descenso de la calcemia con los lustros a expensas de su disminución en los A, asociada a un diagnóstico más precoz y a la detección de HPTP menos sintomáticos. El incremento de la edad de la población se relacionó con el aumento de edad de los pacientes con HA. Se postula que las diferencias observadas pueden adscribirse a factores ambientales que favorezcan el HPT autónomo en adultos mayores.

2004

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: REPERCUSIÓN SOBRE EL EJE SOMATOTRÓFICO. A.E. Frigeri, P.G Sobrado, M.G. Servidio, G.F. Ruibal, H.L. Fideleff. Unidad Endocrinología. Hospital "Dr. T. Alvarez". Buenos Aires. Argentina

Desde hace varios años se jerarquiza el rol de GH e IGF-1 en la regulación del metabolismo óseo en el adulto, pero existen pocas publicaciones referidas al comportamiento de sus niveles séricos en el hiperparatiroidismo primario (HP). Por otra parte se ha sugerido un grado variable de afectación somatotrófica en esta entidad. Por tales motivos evaluamos los niveles de componentes circulantes del sistema IGF en 24 pacientes con HP (3 varones), rango de edades 20 -75 a. Ocho de ellos fueron reevaluados a 6 meses de la paratiroidectomía (PTX). Se dosó en suero: calcio total (Ca T), fósforo (P), magnesio (Mg), creatinina (Cr), fosfatasa alcalina total (FAT), PTH intacta (iPTH), IGF-1 e IGFBP-3 (BP3); se calculó el score de desvío standard de IGF-1 (IGF-1 SDS) y de IGFBP-3 (BP3 SDS) en base a nuestros valores de referencia obtenidos en 384 y 138 sujetos sanos respectivamente. RESULTADOS: expresados como Md y rango fueron:

	Ca T (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	Cr (mg/dl)	FAT (U/L)	iPTH (pg/ml)	IGF-1 SDS	BP3 SDS
Basal	10,9	2,6	1,82	0,89	243	250	0,70	-0,24
n = 24	9,3 - 13,6	1,8 - 3,6	1,0 - 2,30	0,80 - 1,19	116 - 1043	101-1473	-3,80 - 1,90	-3,30 -1,80
6 m PTX	9,4	3,4	1,96	0,96	164	74,6	0,80	-0,57
n = 8	8,6 - 10,6	2,3 - 4,0	1,69 -2,19	0,74 - 1,37	138 - 216	49,4 - 137	-1,30- 2,80	-1,60- 1,80

No se halló correlación entre IGF-1 SDS o BP3 SDS (n= 24) con Ca T, FAT e iPTH (Spearman rank order correlation). Aplicando líneas de corte apropiadas: IGF-1 SDS – 1,80 (S: 81 %, Sp: 100 %) y BP3 SDS – 0,90 (S: 90 %, Sp: 68 %) para diferenciar deficiencia de GH de inicio en la adultez de normalidad\*, 2/24 pacientes se encontraban por debajo de – 1,80 y 8/24, por debajo de – 0,90. En los 8 pacientes en los que contamos con datos basales y postquirúrgicos, se hallaron diferencias significativas (p < 0,04 test de Wilcoxon) en Ca T, P, iPTH e IGF-1 SDS. Concluimos que en un porcentaje de nuestra población con HP (8,33%) se observó deficiencia severa de GH, caracterizada por bajos niveles de IGF-1 SDS. 6 meses después de la cirugía, los pacientes que mantuvieron estable el IMC y que no adicionaron otras causas de reducción de GH (7/8), evidenciaron una elevación significativa de los niveles de IGF-1 SDS. El comportamiento de los niveles de BP3 fue menos claro. Estos hallazgos preliminares requieren futuras confirmaciones en un mayor número de pacientes.

\*(JCEM 2003, 80 (10) 4702-4707)

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO: RECUPERACION DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA POSTPARATIROIDECTOMIA. M.C. Fernandez, A. Paniza, M. Parisi, A. Bagur, M.B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires

La evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPT 2°) a insuficiencia renal crónica ha sido reportada escasamente en la literatura, a diferencia del hiperparatiroidismo 1°(HPT 1°). El objetivo del presente estudio fue evaluar, en pacientes con HPT2°, los cambios de la DMO en las subáreas del esqueleto total (ET), luego de la paratiroidectomía (PTX) y compararlos con los resultados previos obtenidos en pacientes con HPT1° severo. Se estudiaron basalmente, pre-PTX, 10 pacientes con HPT2° (6

hombres, 4 mujeres), con las siguientes características: (X±DS) PTHi 3383±3007 pg/ml (rango: 821-9000), edad 46±16 años (rango: 26 a 65) y 6 pacientes con HPT 1° (4 mujeres, 2 hombres), PTHmm 1308±716 pg/ml (rango: 100-2000), edad 54±19 años (rango: 23-78). Se realizó densitometría ósea de ET y subáreas (DXA) antes de la PTX en todos los pacientes, y a los 12 y 24 meses, en 10 de ellos. La DMO del ET pre-PTX se encontraba disminuida en ambas poblaciones, aunque en menor grado en los pacientes con HPT 2° (Z score -2.3; p<0.05) que en los pacientes con HPT 1° (Z score -3.7; p<0.01) respecto a individuos sanos de igual sexo y edad. A los 24 meses de la PTX, el grupo con HPT 1° presentó un Z-score de -1.3 en tanto que el grupo con HPT 2° presentó un Z-score de -0.03. La tabla muestra la recuperación promedio del ET y subáreas 12 y 24 meses luego de la PTX en ambas poblaciones.

	% de cambio con respecto al valor basal			
	HPT 1°		HPT 2°	
	12 m(n=6)	24 m(n=5)	12m(n=6)	24 m(n=5)
Esqueleto total	19	24	11	17
Cráneo	42	39	33	49
Brazos	12	20	12	10
Piernas	27	32	8	11
Pelvis	25	36	11	21
Columna total	26	35	10	23

Conclusión:-Se observó una mayor recuperación de la DMO del ET en los pacientes con HPT 1° severo, sin normalización de la DMO a los 24 meses. Los pacientes con HPT 2° tuvieron un menor incremento de la DMO del ET pero con normalización de los valores. El área de mayor aumento en ambas poblaciones fue el cráneo y los menores incrementos se observaron en brazos y piernas.

2005

HIPERPARATIROIDISMO FAMILIAR PRIMARIO ASOCIADO A TUMORES EN MAXILAR. M.C. Fernandez, M.S. Parisi, A. Bagur, M.B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UBA.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPT) puede presentar tumores pardos y más raramente, se asocia a fibromas osificantes cuando se trata del hiperparatiroidismo familiar asociado a tumor de mandíbula (HPT TM). Los tumores pardos generalmente regresan luego de la paratiroidectomía (PTX). Los casos de HPT TM tienen una presentación clínica muy aguda y agresiva debiendo descartarse un carcinoma de paratiroides. Este síndrome presenta una herencia dominante con predisposición al HPT y a fibromas osificantes en mandíbula o maxilar. Está causado por la mutación de un gen de supresión multitumoral, el HRPT2. Este gen codifica una proteína, la parafibromina, vinculada al desarrollo de tumores en paratiroides y maxilares. En la mayoría de los casos se encuentra un adenoma, pero 10-15% pueden ser carcinomas. Presenta hipercalcemias más severas que las del HPT aislado. Puede asociarse a tumores uterinos, quistes renales bilaterales y tumor de Wilms. El diagnóstico de certeza se realiza aislando la mutación del gen implicado. Los fibromas osificantes del HPT TM no suelen regresar luego de la PTX y si lo hacen, pueden recaer. Objetivo: Presentar un caso de HPT con características clínicas de HPT TM. Caso clínico: Mujer de 39 años consultó por pérdida de peso, dolores óseos generalizados y tumoraciones en maxilares de 7 meses de evolución. Presentaba 2 tumores en maxilar superior y 2 en maxilar inferior con compromiso de partes blandas causando gran deformidad facial. El mayor de los tumores, ubicado en maxilar superior izquierdo, tenía diagnóstico histológico de granuloma gigantomorfo. El laboratorio reveló hipercalcemia severa (14 mg/dl VR: 8.9-10.4mg/dl); hipofosfatemia (1.8 mg/dl, vr: 2.6-4.4mg/dl); hormona paratiroidea intacta (PTHi) aumentada (935 pg/ml VR:10-65 pg/ml). El centellograma óseo mostró afectación múltiple con hipercaptación en calota y en las áreas afectadas de maxilar inferior y superior. Las radiografías evidenciaron imágenes líticas en cadera, calota, maxilares y pelvis. Presentaba litiasis en ambos riñones y glándulas paratiroides de estructura alterada por ecografía. Tenía osteopenia severa en esqueleto total (DXA, 0.833g/cm<sup>2</sup>, T-score: -3.65). La tomografía computada del macizo facial mostró una formación en el lado izquierdo afectando al maxilar superior, que se extendía hacia la línea media e invadía partes blandas del piso de la boca en su porción anterior, provocando gruesa osteólisis y comprometiendo al tejido celular subcutáneo. Se interpretó el cuadro como HPT TM. Se realizó PTX superior derecha cuya histología fue adenoma de células principales.

La PTHi 13 días postparatiroidectomía fue normal (50 pg/ml). Clínicamente, a los 2 meses de la PTX, se evidenció regresión de la tumefacción de tejidos blandos y de 3 de los tumores maxilares (incluido el de mayor tamaño). El tumor ubicado en maxilar superior derecho no había variado. La forma de presentación aguda y agresiva, con importante impacto óseo y metabólico, la falta de regresión de una de las tumoraciones y la referencia de una hermana con similar tumor en el piso de la boca que se negó al estudio, sugirió el diagnóstico de HPT TM como causante del HPT. Al momento de la presentación de este resumen se encuentra pendiente el diagnóstico genético. Conclusión: Los casos de HPT severo asociados a tumor maxilar deben estudiarse rigurosamente: descartar la presencia de un carcinoma de paratiroides, buscar tumores asociados al HPT TM (riñón, útero) e investigar lesiones o alteraciones del metabolismo mineral en la familia del paciente. Finalmente, post PTX, es conveniente el seguimiento periódico del paciente para diagnosticar posibles recurrencias.

NIVELES DE IGF-1 EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: JUEGAN UN ROL EN SU DETERIORO ÓSEO?

A.E. Frigeri, P.G. Sobrado, G.F. Ruibal, M.G. Servidio, H.L. Fideleff. Unidad Endocrinología. Hospital "Dr. T. Alvarez". Buenos Aires. Argentina

En varias publicaciones, diversos factores han sido asociados con el deterioro esquelético del hiperparatiroidismo primario (HP), con resultados controvertidos; entre dichos factores, se cuenta la deficiencia subclínica de vitamina D. Por otra parte, en trabajos previos de nuestro grupo en pacientes con HP, hemos demostrado un significativo incremento de los niveles de IGF-1 acompañando al logro del euparatiroidismo. Por

tales motivos, nos propusimos evaluar las posibles influencias de: niveles de PTH, vitamina D e IGF-1, como así también del tiempo de evolución de la enfermedad (T Ev) y del tiempo transcurrido desde la instalación de la menopausia sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el HP. Evaluamos 45 pacientes (38 mujeres, 3 de ellas premenopáusicas) con diagnóstico de HP por incrementos de PTH persistentes e inapropiados para la calcemia en ausencia de causas secundarias, con edades comprendidas entre 20 y 75 años. Se dosaron en suero los parámetros básicos del metabolismo mineral con un autoanalizador, PTH molécula intacta (iPTH) por IQMA, 25 OH vitamina D (25 VD) por RIA e IGF-1 por IRMA (previa extracción alcohol-ácido) la que se expresó en score de desvío standard (IGF-1SDS). Se midió la DMO por DXA en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), triángulo de Wards (W), trocánter (Tro) y cadera (Cad), expresándola en Z score. La evaluación estadística entre la DMO y los parámetros que podrían afectarla se efectuó mediante el test de correlación de Spearman. RESULTADOS: expresados en mediana (Md) y rango. En las pacientes postmenopáusicas, el tiempo transcurrido desde la instalación de la menopausia fue de 1 a 32 años (Md: 12 a); los hallazgos en la población entera se muestran en la tabla:

T Ev (meses)	iPTH (pg/ml)	25VD (ng/ml)	IGF-1 SDS	CL Z	CF Z	W Z	Tro Z	Cad Z
14,5	193	17	0,96	-1,2	-0,8	-0,99	-0,7	-0,7
6 a 156	65,2 a 2198	6 a 45	-3,8 a 3,2	-2,93 a 1,3	-3,31 a 1,6	-2,2 a 0,90	-2,38 a 2,30	-2,70 a 1,50

Se halló una discreta correlación significativa sólo entre IGF-1SDS y Z score de: CL: r 0,34 (p < 0,05) y W: r 0,46 (p < 0,04) y se observó una tendencia similar también con Z score de CF: r 0,31 (p = 0,06), no significativa.

CONCLUSION: en nuestra población de pacientes con hiperparatiroidismo primario, la baja masa ósea de raquis lumbar y triángulo de Wards parecería relacionarse más con los niveles séricos de IGF-1 que con los otros parámetros analizados. Esto se vincularía con nuestros previos hallazgos en esta población, en los que observamos incrementos significativos de los niveles de IGF-1 a 6 meses de la cirugía, sugiriendo posibles implicancias de este factor en la remodelación ósea y recuperación densitométrica postquirúrgicas. Con mayor número de pacientes, estos resultados quizás también se observen en la densidad mineral de otras regiones, como el cuello femoral.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: TRATAMIENTO MEDICO. L.A. Santangelo, R. Guelman, A.M. Galich, M. Figari, L.C. Plantalech. Sección de Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología y Cirugía. Hospital Italiano de Buenos Aires

El cambio del espectro clínico del hiperparatiroidismo<sup>1°</sup>(HPT 1°) hacia un desórden asintomático ha promovido el uso del tratamiento médico. OBJETIVOS: - Evaluar la respuesta al tratamiento médico (trat M) de pacientes con HPT 1°. Determinar características poblacionales entre pacientes respondedores (R) y no (No R) a trat M. POBLACIÓN Y MÉTODOS: Analizamos retrospectivamente 93 historias clínicas con diagnóstico de HPT del lustro 2000 – 2004. En 67 pacientes (pac) se diagnosticó HPT 1°, 62 mujeres y 5 hombres. 47 pac. se adscribieron a tratamiento médico (trat M), 4 de éstos con indicación Qx y 20 pac. a cirugía (Qx), según criterios del consenso 1990, Workshop 2002. El trat. M indicado fue: alendronato 70 - 140 mg/semana: 38.3%, risedronato 35 - 70 mg/semana: 8.5% y pamidronato endovenoso 560-240 mg/año: 40.4% de los pac. Se determinó calcemia (Ca), fosfatemia (P), calcio/creatinina (Ca /Creat) en orina 24 hs, clearance de creatinina (cl. creat), reabsorción tubular de fósforo (RTP), parathormona medio molecular (PTH mm), 25 OH vitamina D (25 OH D), fosfatasa alcalina (FAL) y fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP). Se realizó densitometría ósea (DMO) por DEXA en las regiones lumbar y femoral a tiempo: Basal, 12 y 24 meses. Los resultados se expresan como media + SEM; se utilizaron los Test de t y ANOVA y se consideró significativo p < 0.05. RESULTADOS: Motivo de consulta: Asintomáticos 55.4 % y 50% , Litiasis renal: 6.31% y 25%, Trastornos óseos: 25.5% y 40 % en el grupo trat M y Qx respectivamente.

Datos comparativos: grupos de tratamiento médico y quirúrgico:

*	N°	Edad años	Ca mg/dl	P mg/dl	Ca/Creat	RTP	PTH mm pg/ml	TRAP mUI/ml	FAL UI/L	DMO C L T - score	DMO C F T - score
Trat.	47	71+1.2	10.6+0.1	3.1+0.1	0.26+0.02	79.7+1.3	379 + 50	3.1+1.4	85+0.2	-2.2+ 0.2	-2.1+ 0.1
Qx	20	64+2.7	11.1+0.2	2.6+0.2	0.34+0.04	74.7 + 2	669 + 89	3.4+1.3	91+ 0.3	-1.6+ 0.3	-1.0+ 0.3
p		0.022	0.007	0.004	0.085	0.04	0.004	0.5	0.6	0.2	0.4

\* p= NS para 25 OH D y cl. creat.

Evolución pacientes en tratamiento médico:

*	N°	Ca mg/dl	P mg/dl	Ca/creat	PTH mm pg/ml	TRAP mUI/ml	FAL UI/L	DMO C L T - score	DMO CF T - score
Basal	47	10.6 + 0.1	3.1 + 0.1	0.26 + 0.02	379 + 50	3.1 + 0.2	85 + 6.2	-2.2 + 0.2	-2.1 + 0.1
6 meses	47	10.3 + 0.1	3.1 + 0.07	0.22 + 0.02	304 + 47	2.3 + 0.1	64 + 3.4		
12 meses	15	10.1 + 0.1	3 + 0.1	0.24 + 0.02	242 + 32	2.2 + 0.2	67 + 5	-2.1 + 0.1	-1.9 + 0.1
24 meses	11	10.2 + 0.2	2.7 + 0.1	0.24 + 0.02	496 + 152	2.1 + 0.3	63.4 + 4	-2.6 + 0.3	-2.1 + 0.3
p		0.004	0.1	0.5	0.1	0.000	0.000	0.2	0.7

\* p= NS para RTP y cl. creat. Evolución comparativa entre Respondedores y no Respondedores a tratamiento medico



Basal *	N°	Edad años	Ca mg/dl	P mg/dl	Ca/creat	RTP	PTH mm pg/ml	TRAP mUI/ml	FAL UI/L	DMO C L T - score	DMO C F T - score
R #	36	71.6 +1.5	10.8 +0.4	3.1 +0.1	0.26 +0.15	83.5 +1	257 +15	2.5 +0.1	75 +4	-2.1 +0.3	-2.2 +0.1
No R °	11	65.6 +1.5	10.7 +0.2	3 +0.2	0.26 +0.14	78 +3.7	351 +65	4.1 +0.8	78 +9	-2.2 +0.3	-1.8 +0.2
p		0.04	0.12	0.6	0.7	0.05	0.04	0.001	0.7	0.8	0.09
1 Año											
R	18		10.1 +0.1	2.9 +0.1	0.2 +0.02	76 +2.7	180 +14	2.5 +0.2	67 +5	-2.1 +0.2A	-1.9 +0.1C
No R	11		10.5 +0.2	3.3 +0.2	0.32 +0.05	73 +3.3	316 +49	3.7 +0.3	78 +24	-1.8 +0.4B	-1.8 +0.2D
p			0.032	0.036	0.005	0.5	0.002	0.003	0.3	0.5	0.7

# 50 % y ° 63.6 % de ecografías positivas para paratiroides. A, B, C, D: p= NS respecto a basales. \* p= NS para 25OHD y cl.Creat. No se observaron diferencias en el tipo de tratamiento recibido entre ambos grupos. Conclusiones: 1) Los pac sometidos a Qx eran más jóvenes y más graves que los que recibieron trat M. 2) El trat M disminuyó la calcemia, los marcadores de la remodelación ósea e incrementó la RTP en el 76,6% de los casos. 3) El grupo No R (23.4%), correspondió a una población etaria menor con mayor actividad biológica del HPT 1°. Al seguimiento se verificó mayores valores de calcemia, calciuria e incremento de la resorción ósea. 4) No se observaron diferencias evolutivas en las DMO a 12 y 24 meses, tanto en el grupo de pacientes R y No R. 5) Estamos en presencia de una población más añosa que la descrita, dato que puede influenciar en la decisión de tratar médicamente a los pacientes y en la disminución de la DMO en forma independiente del HPT 1°. El tratamiento médico con bifosfonatos en el HPT 1°, es útil en población más añosa, con moderado grado de remodelado óseo.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 E HIPERPARATIROIDISMO, REPORTE DE 1 CASO. G. Rovai de Ibáñez, G.A. Méndez, M.J. Pozzo. Médica, Hospital Angela I. de Llano, Corrientes. Osteología, Hospital Aleman, Capital Federal.

Objetivo: Describir una asociación poco frecuente entre neurofibromatosis tipo 1 (NF 1) e hiperparatiroidismo primario (HPT 1). Reporte de un caso clínico de NF 1 e HPT 1 y breve revisión de la literatura. Paciente de mujer de 39 años ingresó a Clínica Médica por debilidad progresiva de miembros superiores e inferiores, junto con parestesias. Antecedentes: 6 hijos con máculas hiperocrómicas café con leche. Examen físico: Talla 153 cm Peso 42kg IMC 17.9 Piel: máculas hiperocrómicas, diferentes tamaños, distribución generalizada. Tumoraciones 1 a 6 centímetros de diámetro, no dolorosas, no adheridas a planos superficiales ni profundos. Sistema osteomioarticular: cifoescoliosis dextroconvexa, hipotrofia muscular. Sistema nervioso: motilidad, fuerza muscular y tono muscular disminuidos en cintura escapular y pelviana. Cuello: tiroides aumentada de tamaño. Laboratorio: anemia (22%), eosinofilia (17%), hipercalcemia (11.5 mg/dL), FAL elevada (1096, VR hasta 300), albúmina 2.96 gr/dL, dosaje PTHi 354 pg/mL (VR 12-72). Orina 24 horas: Vol total 2000 mL Densidad 1010 pH 7 Proteinuria 0.18 gr Creatinina 2 gr Clearance de creatinina 231 mL/min Fosfatúria 0.78 gr (VR 0.7-1.3 gr/d) Calciuria 334 mg (100-300 mg/d) Natriuresis 213.8 mEq/L (VR 40-220 mEq/L) Caliuuresis 44.1 (VR 2.5-120 mEq/L) Hemoglobina +++. Radiografía de tórax: imagen aspecto nodular en región central del tórax. Biopsia de tumoración: Patología: lesión circunscrita con fibras onduladas con núcleos elongados en bandas laxas. Diagnóstico: neurofibroma. Discusión y conclusiones: La NF es un desorden genético frecuente que afecta a los seres humanos, se caracteriza por pigmentación cutánea y múltiples tumores que se originan de elementos del SNC y SNP. Dos tipos: Periférico: manchas café con leche, nódulos subcutáneos y escaso compromiso central. Central: múltiples tumores en el SNC con mínimo compromiso en SNP y piel. Diagnóstico se basa en criterios clínicos, se pueden presentar de manera gradual durante la infancia. Esta paciente presentaba múltiples neurofibromas, manchas café con leche número mayor a seis y familiares de primer grado con cuadro clínico similar, características diagnósticas para NF 1. Criterios diagnósticos: Seis o más manchas café con leche. Antes de la pubertad >5 mm, posterior a la pubertad >15 mm. Pecas en pliegues de la piel: en axila, ingles o base de cuello. Neurofibromas: dos o más neurofibromas o uno plexiforme. Displasia esquelética: en órbita o tibia Nódulos de Lisch: dos a más hamartomas en iris. Glioma óptico: detectado por RNM. Historia familiar: de primer grado. Con dos de estos criterios se hace el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1. También presentaba hipercalcemia, hipercalciuria, hipofosfatemia y FAL elevada, compatible con hiperparatiroidismo primario. Diagnóstico diferencial es con el cáncer, en enfermos con NF se ha descrito un aumento de 4 veces el riesgo de presentar cáncer, especialmente mujeres. En cuanto a la hipercalcemia asociada al cáncer es causada por hipersecreción de PTHrP La PTH sérica en el cáncer se encuentra por debajo 25 pg/mL, a menos que tengan un HPT coexistente, lo cual ocurre en un 5 a 10%. Hay reportes de casos clínicos de NF tipo 1 e HPT, en su mayoría secundario a adenoma de paratiroides. La similitud de las lesiones óseas que se pueden observar en la NF 1 e HPT sugieren una asociación genética. Se debe investigar HPT en todos los pacientes afectados con NF 1 ya que el manejo de la hipercalcemia puede revertir las anomalías óseas.

EL DÉFICIT DE 25 (OH) D AUMENTARIA LA FRECUENCIA DE INSULINORRESISTENCIA (IR) EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPP). Z. Rubin, M. Sarli, A. Adriana, A. Galich, M. Ercolano, M. Drnowsek, S. Karlsbrum, F. Subies, G. Bosoglonian, M. Echín, L. Maffei, G. Arduini. Departamento Fosfocálcico de la SAEM.

INTRODUCCION: Recientemente se han descrito en el HPP complicaciones no clásicas de enfermedad, entre ellas IR. Esta se acompaña de obesidad central, modificaciones aterogénicas del perfil lipídico, hiperuricemia, hipertensión arterial y disfunción endotelial. Es un predictor de diabetes tipo 2 y aún en individuos sin diabetes se asocia con un mayor riesgo de morbimortalidad de origen cardiovascular. El aumento del calcio citoplasmático, mediado por PTH, comprometería la activación del GLUT-4, indispensable para la captación y transporte intracelular de glucosa en tejidos insulino-dependientes. El déficit de vitamina D, también se asocia con IR y disfunción de la célula β tanto en sujetos normales como en diabéticos tipo 2. En el HPP puede haber asimismo déficit de Vitamina D. OBJETIVOS Evaluar la frecuencia de IR entre nuestros pacientes con HPP. Correlacionar IR con niveles de fosfatemia, calcemia y 25(OH) D. Correlacionar la severidad del HPP con la IR. PACIENTES Y METODOS: Estudio prospectivo, abierto, controlado y multicéntrico. Se incluyeron 102 sujetos, 50

pacientes(1/2004 hasta 3/2005) y 52 controles. Criterios de inclusión: Pacientes con HPP esporádico: Calcemias y PTHi elevadas sin causas secundarias. Criterios de exclusión: Pacientes diabéticos o con medicación que modifique el metabolismo hidrogenocarbonato. Pacientes bajo T4, con TSH inhibida durante los últimos 6 meses. Grupo control: población no diabética apareada por sexo, edad e IMC.Laboratorio: En HPP: calcemia, fosfatemia, creatininemia, uricemia, glucemia, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, PTHi, 25(OH)D (RIA Dia Sorin) e insulinemia (RIA, Herbert y Bleicher modificado). En controles: glucemia, insulinemia. colesterol total y sus fracciones y triglicéridos. Se definió IR cuando el Homeostasis model assesment (HOMA) fue mayor o igual a 2,5; este se calculó según la fórmula descrita por Matthews y col: glucosa basal mmol/l x insulina basal  $\mu$ UI/ml dividido por 22,5. Se registró además: edad, sexo, peso, talla, IMC y perímetro de cintura (cm). Análisis estadístico: Programa SPSS 10.0. Test de chi cuadrado para variables binarias y t-test para continuas. Para los modelos multivariados, regresión lineal o logística según correspondiera. Significancia:  $p < 0.05$ .

#### RESULTADOS

##### Características antropométricos

Variable X $\pm$ DS	HPP	Control	P
Sexo Femenino (%)	86	88	NS
Edad (años)	63.1 $\pm$ 12.5	63.0 $\pm$ 19.2	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 $\pm$ 5.7	29.9 $\pm$ 5.6	NS

Tabla 1

##### Metabolismo lipídico e hidrogenocarbonato

Variable X $\pm$ DS	HPP	Control	P
Colesterol total mg/dl	211 $\pm$ 32.8	217 $\pm$ 36.2	NS
HDL mg/dl	58,3 $\pm$ 20.2	48,4 $\pm$ 10.5	NS
LDL mg/dl	131.8 $\pm$ 34.3	143,2 $\pm$ 33.1	NS
Trigliceridemia mg/dl	130,4 $\pm$ 56.3	127,1 $\pm$ 68.9	NS
Glucemia mg/dl	96,3 $\pm$ 12.8	95,2 $\pm$ 9.5	NS
Insulinemia $\mu$ UI/ml	23,86 $\pm$ 21	18,14 $\pm$ 11.6	0,079
HOMA	5,84 $\pm$ 5.5	4,34 $\pm$ 3	0,077

Tabla 2

##### Características de los pacientes con HPP

Parámetro	Media $\pm$ DS
Cintura mujeres (cm)	97,3 $\pm$ 14,9
Cintura hombres (cm)	101,3 $\pm$ 10
Calcemia (mg/dl)	10.8 $\pm$ 1
Fosforemia (mg/dl)	2.8 $\pm$ 0.6
PTHi (pg/ml)	227.1 $\pm$ 321.5
Uricemia (mg/dl)	5.2 $\pm$ 1.7
Creatininemia (mg/dl)	0.9 $\pm$ 0.2
25 (OH) D (ng/ml)	18.7 $\pm$ 8.2

Tabla 3.

La frecuencia de IR entre los HPP fue de 80% mientras que la de los controles fue de 71.9% (chi cuadrado  $p=0,33$ ), no habiendo diferencias estadísticamente significativas. En el modelo multivariado de regresión logística, ajustando por sexo, edad e IMC, la IR se asoció significativamente sólo a IMC (tabla 4).

Variable	OR	IC 95%	p-valor
Hiperparatiroidismo	1,82	0,69-4,77	0,23
Sexo	1,17	0,30-4,46	0,81
Edad	0,97	0,92-1,01	0,15
IMC	1,16	1,04-1,29	0,007

Tabla 4

La correlación entre vitamina D y HOMA fue débilmente negativa  $R = -0,26$  pero no significativa ( $p$ -valor 0,97). En el modelo multivariado, aplicando regresión lineal, la asociación fue negativa, y significativa (tabla 5).

	Beta	P
25(OH) D	-0,023	0,04
Sexo Femenino	0,04	0,87
Edad	-0,01	0,038
IMC	0,07	<0,0001

Tabla 5

No se encontró asociación entre HOMA y niveles de PTHi, calcemia y fosfatemia. CONCLUSIONES: No hubo diferencias significativas de IR entre nuestros pacientes con HPP y los controles, pero la proporción de la misma en los pacientes con HPP fue un 10% mayor que en los controles, por lo que quizás debiera considerarse que en esta falta de significancia podría haber influido el tamaño de la muestra. Se observó una correlación negativa y significativa entre HOMA y niveles de vitamina D. 3. No se constató correlación entre HOMA y otros parámetros del metabolismo fosfocálcico, por lo tanto no habría correlación entre la severidad de HPP y la IR.

## HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

[Volver a índice](#)

1984

EVALUACIÓN DE HIPERCALCIURIA E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN NIÑOS BAJO CORTICOTERAPIA CRÓNICA. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON VITAMINA D<sub>3</sub>, CALCIO Y TIAZIDAS. A. Doval, R.L. Papazian, J.R. Zanchetta. Hospital Nacional Posadas e Instituto de Investigaciones Médicas, UBA.

Es conocido el efecto de la desmineralización ósea y osteoporosis en pacientes bajo corticoterapia crónica, siendo discutido su mecanismo patogénico (disminución de la absorción intestinal de calcio y/o aumento de la excreción renal). Objetivo: Evaluar la presencia de hipercalciuria, hiperparatiroidismo y sus modificaciones bajo tratamiento con calcio, vitamina D<sub>3</sub> y tiazidas. Material y Métodos: Se tomaron 5 pacientes bajo corticoterapia crónica de 15 días a 10 años de tratamiento, con régimen continuo y/o días alternos, con dosis variables entre 0.3 y 2 mg de prednisona/kg/día, de 4 a 15 años de edad y cinco controles normales de edades comparables. Ningún paciente recibía medicación que afectase los resultados ni presentaba síndrome de malabsorción. Se les aplicó a todos el siguiente protocolo: período basal con dieta libre. Se determinó en orina de 24 hs- 2 días, calcio, fósforo, creatinina, sodio y ácido oxálico (períodos A y B). Al tercer día (período C): en ayunas, sobrecarga acuosa de 4ml/kg y determinación en orina de 2 hs de los parámetros anteriores y en sangre de Ca, P, fosfatasa alcalina, creatinina, sodio y PTH. Se repitió el mismo estudio luego de una semana de dieta con 400 mg/día de calcio y 900 mg de fósforo, y de otra semana con 1200 mg de calcio. De acuerdo a los resultados se dividió a los pacientes en normo e hipercalcémicos. A estos últimos se les administró tiazidas, 3 mg/día bajo dieta libre y se repitió el estudio. A los normocalcémicos se les administró 3000 UI de vitamina D<sub>3</sub> un mes, bajo 1200 mg de calcio diarios, evaluándose después en la misma forma. Cada paciente fue su propio control en la evaluación de la respuesta al tratamiento. A los normales se les estudió con dieta libre, con 400 y 1200 mg de calcio diarios. Resultados y conclusiones: Hasta la fecha no se tienen los valores que se propone presentar en el Congreso.

1993

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A DEFICIENCIA "RELATIVA" DE CALCIO, EN PACIENTES OSTEOPORÓTICOS RESPONDEDORES A LA TERAPIA CON FLUOR. J.R. Talbot, B.A. Dure-Smith, S.M. Farley, S.G. Linkhart, D.J. Baylink. IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, y Loma Linda University, California, USA.

Está bien establecido que en los pacientes osteoporóticos (OP), tratados con flúor (F), la Densidad Ósea Vertebral (DOV) incrementa significativamente; sin embargo, algunos estudios recientes han sugerido, que el incremento de DOV puede asociarse con un aumento de fragilidad ósea y fracturas periféricas. El presente estudio fue proyectado en base a estas observaciones y al siguiente modelo teórico: el F aumenta la formación de hueso y el requerimiento de calcio (Ca) para la mineralización ósea, ocasionando una "relativa" deficiencia de Ca, hecho que aumentaría: el PTH, la matriz sub-mineralizada, y la fragilidad ósea. Un test de retención de Ca (Arch Int Med 129:48,1972), fue efectuado en 37 pacientes (pts) OP de 70+/-11 años de edad, 10 controles y 27 tratados con F 30+/-5 mg/d, durante 32+/-19 meses; adicionalmente, todos los participantes recibieron Ca++ 1,7+/-0.3 g/d. De los 27 pts tratados con F, 16 fueron catalogados como "buenos" y 11 como "pobres" respondedores a la terapia con F. Resultados: 70% del grupo tratado con F fue Ca-deficiente (Ca-Df, = retención > 66%), en comparación con 30% del grupo control (p<.02). El 79+/-8% del subgrupo F-buen respondedor fue Ca-Df en comparación con el 60+/-16 del subgrupo F-pobre respondedor (p<.01). Ca-Df se asoció con: pérdida de la densidad ósea de fémur (r=-.44 p<.05), ↑PTH (r=.37 p<.05), y aumento de la hidroxiprolina. El (↑PTH + ↑DOV + ↑Fosfatasa alcalina + ↑procolágeno péptico) fue el más sensible indicador de Ca-Df (múltiple r=.87, p<.001). Posteriormente, 7 pts con Ca-Df recibieron calcitriol.50 ug/d por 7 meses, normalizándose el test de retención de Ca, los parámetros bioquímicos y la densidad ósea. Conclusiones: 1) algunos pts OP tratados con Ca y F pueden desarrollar Ca-Df e HPT secundario. 2) Calcitriol puede corregir (podría prevenir), la relativa deficiencia de Ca inducida por el F.

2004

PARATIROMATOSIS (PTT): COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE DEL HIPERPARATIROIDISMO. A. Galich, R. Lambertini. Servicio de Endocrinología, Medicina Nuclear y Metabolismo; Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Introducción: La PTT es un cuadro caracterizado por pequeños nódulos de tejido paratiroideo hiperfuncionantes distribuidos en las partes blandas de cuello y mediastino de aparición en el postoperatorio de hiperparatiroidismo (HPT). La siembra celular durante la cirugía y el sobrecrecimiento de los restos son las causas más comunes. Describimos una paciente con esta afección debido a la baja frecuencia de su presentación. Caso clínico: Mujer de 55 años con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis trisemanal desde 1996. Primera consulta en nuestro hospital en año 2000. Presentaba PTH = 1872 (72) pg/ml normocalcemia e hiperfosfatemia marcada. Densitometría ósea normal en raquis y fémur. Sin lesiones líticas en las radiografías. Biopsia ósea (22-10-2000) con hiperosteodosis, osteitis fibrosa marcada, aluminio negativo y depósitos intracelulares de hierro. Resección de 3,5 glándulas en 02-2001. PTH 48 hs postoperatorio (PO) = 13 (72). Desarrolló síndrome de hueso hambriento

acentuado. Persistió varios meses con aporte de calcitriol y calcio. Marzo de 2003: dolor precordial isquémico. Se le realizó triple by pass coronario. En PO se constató PTH elevada e hiperfosfatemia. Retomó quelación con calcio carbonato y restricción dietética de fósforo. Noviembre de 2003: PTH 2162 (72) pg/ml, calcio 12.2 mg/dl y fósforo 9 mg/dl. Presentaba tumoración visible, renitente, de 4 cm en el extremo izquierdo de cicatriz cervical. Ecografía cervical: nódulos quísticos de 13 x 6 x 11 mm fuera de lóbulo derecho y de 11 x 5 mm fuera de LI tiroideo. MIBI negativo. RNM hallazgos similares a ecografía. PTH del líquido quístico > 40.000 pg/ml. Anatomía patológica de la punción: compatible con tejido paratiroideo funcionante con inmunotinción para tiroglobulina negativa. Se reinterviene confirmando tejido paratiroideo. Resección parcial por marcada adherencia a los tejidos vecinos. Discusión: La PTT es una rara causa de fallo quirúrgico en el HPT. La patogénesis no es bien conocida. Se considera que la prevención primaria es la medida más efectiva. El cuidado meticuloso durante la manipulación quirúrgica de glándulas hiperplásicas y la tiectomía de rutina (para evitar la hiperplasia de restos embriológicos) serían fundamentales.

## HIPOCALCEMIA E HIPOMAGNESEMIA

[Volver a índice](#)

1985

TRATAMIENTO DE LAS HIPERCALCEMIAS AGUDAS POR ADENOMA DE PARATIROIDES CON CALCITONINA. Z. Man, J. Hevia, A. Ickson, C. Wiersba. Sanatorio Güemes - Hospital Privado, Buenos Aires.

La Calcitonina (CT) ha sido empleada por su efecto hipocalcemiante en la terapéutica de los estados hipercalcémicos, debido al gran efecto inhibidor sobre la resorción ósea (efecto antiosteolítico), por su acción inmediata sobre los osteoclastos y más tardíamente sobre los osteocitos. Presentamos nuestra experiencia en el uso de la misma en la hipercalcemia aguda debida a adenomas paratiroideos. Integran nuestro protocolo de trabajo, pacientes que, para valores normales de calcemia 8.5-10.5 mg/dl presentan cifras mayores de 12 mg/dl y no hayan respondido a las medidas convencionales de hidratación parenteral y/o enteral con 5 litros diarios de agua (70 ml/Kg/d), furosemida 80 mg/d, dieta hipocálcica (menos de 400 mg/d) y movilización. Se seleccionaron 3 mujeres portadoras de adenoma paratiroideo, dos de las cuales ingresaron por pancreatitis aguda -una necrohemorrágica y otra edematosa- y la tercera por fractura patológica de costilla. La edad promedio fue de 53.2 ± 3.1 años. La dosis utilizada de CT sintética de salmón se estableció en 10 UMRC/kg/d en forma de infusión parenteral continua en solución salina. En la paciente número 3 (adenoma paratiroideo y pancreatitis edematosa) al cuarto día se duplicó la dosis debido a la poca respuesta clínica y humoral observada, no presentando signos de intolerancia. Al décimo de la infusión, la paciente fue explorada quirúrgicamente no hallándose el adenoma. Hasta su nueva y exitosa exploración de cuello, durante 10 días más, recibió CT a razón de 10 UMRC/Kg/d. Las calcemias fueron:

Paciente	Pre	Infusión CT
CC	15.5±0.9 mg%	14.2±0.6 mg%
TC	13.2±1.8	11.5±0.9
SU	i) 15.0±0.6	i,a) 13.1±0.2
		b) 13.9±0.2
	ii) 15.4±0.8	ii) 13.5±1.2

Se observó un descenso de la calcemia pero no se llegó a la normalización de la misma. La resistencia a esta terapéutica en la hipercalcemia paratiroidea podría ser atribuida a que la parathormona esencialmente aumentaría la resorción ósea, mecanismo descrito como no totalmente inhibible por la CT. Sin embargo ese descenso, quizá de poca significación estadística, permitió un mejor manejo clínico de los pacientes.

1986

HIPOCALCEMIA SECUNDARIA A HIPOMAGNESEMIA PRIMARIA: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS. P. Ferrari, S. Bengolea, J. Heinrich, H. Mendilaharsu, C. Bergadá. División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires, Argentina.

La hipomagnesemia primaria es una entidad rara que se caracteriza por hipocalcemia o hiperfosforemia secundaria a hipomagnesemia. Se presentan 2 pacientes afectados de hipomagnesemia primaria que consultaron al Hospital de Niños por síndrome convulsivo. 1er. caso: J. B., varón. Ingresó a los 12 meses con historia de convulsiones de 4 meses de evolución que no respondía a medicación anticonvulsivante. Al ingreso Ca: 7 mg %, P: 7,3 mg %, F.A.: 170 UI/l, Mg: 0,46 mg %. Se suministró 200 U de PTH IV con incremento de la calcemia y fosfatemia, sugestivo de buena respuesta del órgano efector a nivel óseo y renal. Se medicó con Mg IV 6 mEq/día normalizándose el laboratorio y la sintomatología. 2º caso: J. T., mujer. Ingresó por convulsiones a los 2 meses con antecedentes de 2 hermanos muertos en el período neonatal por síndrome convulsivo. Ca: 7,3 mg %, P: 7 mg %, F.A.: 240 UI/l, Mg: 0,41 mg %, PTH: 0,437 uγ/ml (VN: 0,221 = 0,075 uγ/ml). Se realizó tratamiento con Mg IV 4 mEq/día remitiendo la sintomatología. En ambos casos la recurrencia de la hipomagnesemia al suspender el tratamiento y su normalización con la restauración del mismo corroboraron el diagnóstico de hipomagnesemia primaria. Los pacientes con el tratamiento evolucionaron favorablemente y el desarrollo neurológico fue normal. La causa de esta entidad se debería a una falla en el transporte intestinal de Mg y la hipocalcemia se debería a una falta de respuesta de secreción de PTH en condiciones de hipocalcemia o a falta de respuesta de dicha hormona en el órgano efector.

1987

HIPOMAGNESEMIA Y TETANIA. H. Salerni, A. Frigeri. División endocrinología Htal. Durand. Capital Federal.

La depleción de magnesio es un hecho frecuente que puede soslayarse por la asociación con otros trastornos electrolíticos concomitantes (K-Ca) y por su situación de catión intracelular. Presentamos tres casos de tetania con severa hipomagnesemia. Caso 1: Paciente de 32 años, de sexo femenino, hipertiroidea de larga data que se interna séptica y en crisis tirotóxica. Tratada con ipodato de Na, s.fisiológica, corticoides y gentamicina. Al cuarto día presenta tetania (Mg: 1 mg% (1.6-2.2) Ca: 6 mg%). Para su control clínico requiere Mg endovenoso, a pesar del aporte oral del mismo y de vitamina D, así como calcio por vía parenteral. Caso 2: Sexo femenino de 55 años que en el posoperatorio de un adenoma paratiroides con, S. de hueso hambriento, desarrolla tetania (Mg: 1.2 mg% (1.9-2.2)). Dicho episodio ocurre luego de la estabilización de la calcemia y de recibir gentamicina. Responde al tratamiento oral con Mg. Caso 3: Sexo femenino de 28 años que al mes del primer parto presenta anemia esteatorrea y tetania. Se encuentra Mg: 1.4 mg% (1.9-2.2), Cai 1 mmol (1-2), normofosfatemia y adecuado ahorro renal de Ca y P. Respecto del Mg. se constata una excreción fraccional de 3% en condiciones de hipomagnesemia severa. Biopsia Peroral: E.Celíaca. Con estos tres casos queremos jerarquizar los trastornos primarios del Mg. Su magnitud respondió a la conjunción de múltiples factores capaces de producir, por sí mismos, depleción de Mg. En todos, a la situación crónica de déficit tisular se agregaron: a) las pérdidas tubulares (inducidas por gentamicina sodio, etc.) y b) intestinales o bien la bomba aspirante del hueso. Concluimos destacando la importancia de la valoración de este catión ya que los eventos que conducen a su disminución, son altamente frecuentes.- x Htal. Alvarez

LA HIPOCALCEMIA CRÓNICA DE LOS PACIENTES CON LEPROMATOSA. M.C. Vidal, O. Bottasso, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas (Cát. de Química Biológica y División Inmunología), Facultad de Medicina, Rosario.

En los pacientes con lepra lepromatosa se han descrito ocasionales alteraciones óseas. Por otra parte se ha informado que estos pacientes tienen calcemias inferiores a lo normal, cuyas causas y repercusión metabólica se investigan en este trabajo. Se estudiaron 34 pacientes (19 con infección activa y 15 inactivos), de sexo masculino y más de 5 años de tratamiento. El grupo control consistió en 36 hombres sanos de edades comparables. Los valores de calcemia y fosfatemia de los hansenianos fueron  $9,08 \pm 0,13$  y  $2,40 \pm 0,13$  mg %, significativamente diferentes de los controles:  $10,88 \pm 0,30$  y  $3,0 \pm 0,17$  mg %, respectivamente. No se observaron diferencias en la proteinemia. Tal como ha sido descrito por otros, se encontró una correlación significativa ( $r=0,50$ ,  $p<0,05$ ) entre calcemia y albúmina sérica, que no fue hallada en el grupo de pacientes ( $r= -0,03$ ,  $p>0,05$ ). La calcemia iónica de los pacientes:  $2,25 \pm 0,04$  mEq/l difirió ligeramente de la de los controles ( $2,10 \pm 0,03$  mEq/l). No se observaron diferencias significativas en los parámetros del equilibrio ácido-base ni en la excreción urinaria de hidroxiprolina total y libre ni en la fosfatemia alcalina total e isoenzima ósea. La calciuria fue significativamente más baja que en los controles ( $123 \pm 15$  mg Ca/d vs.  $216 \pm 13$  mg Ca/d). De estos resultados se deduciría que en la lepra lepromatosa la albúmina sérica no se combinaría con el calcio como la hace en el suero normal. Ello podría deberse a i) síntesis de una albúmina diferente ó ii) perturbación de la asociación albúmina-calcio por productos metabólicos de la enfermedad.

1990

HIPOCALCEMIA CRÓNICA DE LA LEPROMATOSA. M.C. Vidal, O. Botasso, J.C. Morini, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea y División Inmunología, Facultad de Medicina, UNR

Este trabajo analiza la repercusión de la hipocalcemia crónica de la lepra lepromatosa (LL). Se investigó la relevancia de una inadecuada absorción intestinal de calcio como causa de la hipocalcemia en la LL. Los convivientes sanos de los pacientes estudiados fueron empleados como controles. La ingesta promedio de calcio de los pacientes fue inferior a la de los controles ( $475 \pm 82$  mg/d vs.  $787 \pm 300$ ). La absorción intestinal de calcio fue semejante en ambos grupos ( $42,7 \pm 5,8\%$  vs.  $46,2 \pm 11\%$ ). No se observaron diferencias significativas en el balance estimado de calcio ( $21 \pm 42$  mg Ca/d vs.  $-14 \pm 30$ ) ni en los valores plasmáticos de 1,25-dihidroxicolecalciferol ( $28,8 \pm 7,9$  pg/ml vs.  $33 \pm 6$ ). Los parámetros de la función paratiroidea no mostraron diferencias significativas en pacientes LL y convivientes sanos (fosfatasa alcalina:  $40-120$  UI/L vs.  $124 \pm 23$ ; fosfatasa alcalina, isoenzima ósea:  $24-72$  UI/L vs.  $76 \pm 12$ ; fosfatasa ácida tartrato resistente:  $0,5-5$  UGG/dl vs.  $4,1 \pm 0,7$ ; hidroxiprolinuria:  $23,4 \pm 10$  mg/d vs.  $25 \pm 5$ ; calcemia iónica:  $2,25 \pm 0,04$  mEq/L vs.  $2,1 \pm 0,03$ ). Ante estos resultados se planteó que la hipocalcemia de los pacientes LL, podría deberse a diferencias en la interacción Ca-proteínas séricas. Resultados preliminares de la competencia  $Ca^{++}/H^{+}$  con las proteínas del suero indicarían que a una misma concentración de protones el porcentaje de calcio difusible es significativamente mayor que en los sueros controles.

2002

SOBRE UN CASO DE HIPOMAGNESEMIA E HIPERALDOSTERONISMO G. Ghiringhelli, Z. Rubin, J. Somoza. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Introducción: La hipomagnesemia ha sido relacionada con el hiperaldosteronismo primario. El objetivo de esta comunicación es presentar un paciente con franca hiperexcitabilidad neuromuscular, hipomagnesemia, normocalcemia, normokalemia, valores elevados de aldosterona plasmática y renina disminuída. Caso clínico: Se trata de un paciente de 20 años, sexo masculino, talla 1.63, peso 53.700 Kg, que consultó por parestias y calambres en maxilar inferior y extremidades superiores e inferiores, exacerbados durante el esfuerzo, con fácil fatigabilidad. No cefaleas. Apetito, diuresis y catarsis normales. Al examen clínico se constató signos de Chvostek y Trousseau, positivos francos, normotensión, ausencia de edemas y trastornos dentales. La sintomatología le imposibilitaba realizar las prácticas físicas en la Escuela Naval, y fue declarado transitoriamente inepto. Estudios

basales: 1) Laboratorio: Calcemia(Cas): 9,8mg%, 10,0mg%(8,9-10,4), Fosforemia: (Ps) 3.1mg%(2,6 – 4,4), Calcio iónico(Ca<sup>++</sup>): 1,22 mmol/l( 1,11 - 1,32), Calciuria 24 hs(Cau): 163mg (80-300), Creatinuria 24 hs (Cru): 1,487g, Fosfatasa alcalina total: 149 UI/l(70 - 300), 25-OH-D3: 32 ng/ml(9 – 45), Ionograma: Sangre, Sodio (Na): 139mEq/l (138 – 145), Potasio (K): 4,8mEq./l(3,5 – 5,5), Cloruros: 107mEq/l(100 - 110), Orina: Na, 103mEq/l(0 – 200), K: 36,50mEq/l(0 – 90), Magnesemia (Mgs) 1,60mg%, 1,70mg% (1,77 – 2,55), Magnesuria: 139mg/24hs (60 - 120), PTH(intacta): 35pg/ml(10–65), Eritrosed.: 9, Hemograma y Hepatograma normales, Urea: 0,25 g/l(hasta0,45), Glucemia: 0,79g/l(0,70-1,10), Creatininemia: 7,10mg/l(6,0 – 12,0), proteinograma electroforético normal, orina completa normal, T3: 119ng/dl (80 – 200), T4: 6,80 ug/dl (5,10–13,50), T.S.H: 2,00mUI/ml (0,27 – 4,20), anticuerpos antitiroideos negativos, anticuerpos anti gliadina y anti endomisio negativos. 2) Ecografía tiroidea: normal, 3) Rx. de cráneo: normal, 4) E.E.G.:normal y 5)Examen oftalmológico: normal. Frente a un déficit aislado de magnesio sin causa demostrable hasta entonces por antecedentes medicamentosos o por el examen clínico(ausencia de patologías paratiroidea, tiroidea, renal y síndromes de mala absorción), se indicó lactato de magnesio 2g/día. Evolución post-tratamiento: 1er mes : Mgs: 1,80mg%; leve mejoría clínica. 2 meses: Mgs: 1,85mg%, Cas: 10,0mg%, Ca<sup>++</sup>: 1,19mmol/l, Ps: 3,1 mg%, Cau: 84mg 24hs; disminución de los síntomas, los que sin embargo persisten al esfuerzo. Por lo tanto, pese a la normocalcemia, se agrega al tratamiento 1g de calcio y 650UI de Vit. D/día. Tres meses después de esta terapéutica, paciente asintomático incluso post ejercicio. Laboratorio: Mg: 2.90mg%, Cas: 10,3mg%, Ps: 4,4mg%, Fosfatasa alcalina ósea: 62 UI/l (31 – 95), Crs: 7,90mg/l, Cau: 152mg/24hs, Se redujo la dosis de lactato de magnesio a 1g/día, manteniéndose las dosis de calcio y Vit. D. Para completar la evaluación de su hipomagnesemia se solicita aldosterona y renina plasmáticas. Aldosterona: 398pg/ml(erguido 40 – 310, acostado 10 – 160), Renina: 0,41ng/ml(Parado 0,98 – 4,80, acostado 0,51 - 2,64). Está en curso T.A.C. suprarrenal. CONCLUSIONES: Descartadas las patologías paratiroidea, tiroidea, renal, digestiva y medicamentosa, la franca hiperexcitabilidad neuromuscular y la depleción de magnesio estarían asociadas en este paciente a una hipersecreción primaria de aldosterona.

## HIPOPARATIROIDISMO Y PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

[Volver a índice](#)

1985

HIPOPARATIROIDISMO FUNCIONAL PROVOCADO POR HIPOMAGNESEMIA CONSECUTIVA A TRATAMIENTO CON CISPLATINO. L. Plantalech, D. Fantl, E. Nucifora, J. Arroyo, G. Fromm. Servicios de Endocrinología y Clínica Médica del Hospital Italiano, Bs. As.

Se presenta el caso de un varón de 33 años, tratado con quimioterapia (Cisplatino, 120 mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 30 mg/semana, vinblastina 1,2 mg/m<sup>2</sup>) por un tumor no seminomatoso de testículo con metástasis retroperitoneales. Luego de 10 días de tratamiento el paciente consultó por trastornos digestivos y tetania. Se midió una calcemia de 6.4 mg%, magnesemia de 0.25 mg% (vn: 1.6-2.0), magnesuria: 87.6 mg/d, kalemia: 2.9 mEq/l (vn: 3.5-4.5), y PTH menos de 2.4 mU/ml (vn: hasta 8). Mediante la infusión endovenosa de sulfato de magnesio (700 mg/d), calcio endovenoso y oral (500 mg/d y 1,5 g) y calcitriol (1.5 microgramos/d) se obtuvo mejoría clínica en 48 horas y normalización bioquímica en 9 días (calcemia 9,2 mg%, magnesemia 1,2 mg% y kalemia 4.3 mEq/l). El Cisplatino determina hipermagnesuria e hipomagnesemia por lesión tubular renal. Como la hipomagnesemia provoca hipoparatiroidismo funcional se infiere que es necesario el control del magnesio y eventual reposición en todo paciente medicado con drogas como el cisplatino o similares.

1986

TALASEMIA MAYOR (BIM): UN CASO CON NECROSIS ÓSEA AVASCULAR (NOA) DE CABEZA FEMORAL E HIPOPARATIROIDISMO. Z. Man, L.V. Neuman. Sanatorio Güemes, Hospital Privado. Buenos Aires, Argentina.

Se presenta el caso de una mujer de 30 años, de origen italiano, cuyo padre padece de talasemia menor. A los 18 meses se le diagnosticó BIM y se esplenectomizó a los 10 años. Con un promedio anual de 12 transfusiones recibe desferroxamina desde los 20 años. Presentó telarca, pero no pubarca ni menarca. A los 23 años tuvo tetania con calcemia de 6.5 mg/dl. y fosfatemia de 10.9 mg./dl. Recibe desde entonces 1.5 g de calcio oral 30.000 U de Vit. D2 e HO3A1 diarios. La facie es mongoloide, presenta estatura baja (1.38 m), genu valgum acentuado, leve hepatomegalia y piel pardo grisácea. A comienzos de 1986 tuvo dolor en cadera izquierda por NOA. Los valores de la PTH fueron bajos y en ocasiones indosables. El clearance de creatinina es normal y la hiperfosfatemia persiste elevada. Son bajos los valores de FSH, LH, STH; son normales T4, T3, TSH, Prolactina, 17-cetos y 17-hidrocorticoides, glucemia, albúmina y tests de absorción intestinal. La TGP, TGO, fosfatasa alcalina y bilirrubia se elevaron en ocasiones. Los ecocardiogramas y ECG no revelan cardiopatía. Las RX muestran severa osteoporosis, calcificaciones en la base del cerebro y NOA en cadera izquierda. Son conocidas las osteoporosis, artralgiás, sinovitis y masas seudotumorales de médula ósea asociadas a la BIM. En cambio, son escasas las referencias de NOA, lo cual, asociado a la larga supervivencia y al hipoparatiroidismo, motivan esta presentación.

1990

HIPOPARATIROIDISMO (HPT) ASOCIADO A ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA (ESP). M. Graffigna, M.I. Tamborenea, S. Belli, F. Fogiel, H. Salerni. División Endocrinología. Hospital Durand. Buenos Aires.

La ESP se asocia a infiltrado linfocítico y fobrosis de múltiples órganos. Los más afectados son: piel, corazón, pulmones y tubo digestivo. Es excepcional la relación entre ESP y HPT; hasta el momento conocemos un

solo caso reportado en la literatura mundial. Nosotros describimos otro caso de esta infrecuente asociación. Paciente de sexo femenino, de 47 años con ESP de 25 años de evolución, derivada por calcificación progresiva del esternocleidomastoideo. Recibió Prednisona durante 25 años en dosis variables (hasta 40mg/d). Menopausia a los 35 años. Ex. Físico: piel seca, tensa, cicatrices de úlceras, hiperpigmentación difusa, vitiligo, autoamputación de falanges de manos, atrofia muscular granizada, microstomía y retracción de lengua Trousseau (-). Insufic. respiratoria restrictiva. Laboratorio: Cas: 8,6 mg% (8,9-10,3 mg%), Cai: 4,1 mg% (4,5-5,2 mg%), Mgs: 1,7 mg% (1,8-2,4 mg%), Ps: 3,3 mg% (2,6-4,4 mg%), Pu: 272 mg/24 hs (300-900), Mgu: 34 mg/24 hs (60-120 mg/24 hs), Crs: 0,8 mg% (0,5-1,4 mg%), Cru: 59 mg/24 hs, Cau: 87 mg/24 hs (hasta 200 mg/24 hs). Impresión diagnóstica: por presenta Cas, Cai, Mgs, Pu y Mgu disminuidos se interpretó como un Síndr. de Malabsorción (SMA) asociado. (Inmunopatía, rigidez esofágica, etc.). Van de Kamer: normal, tránsito de intestino delgado: normal y PTH llamativamente baja: 20,9 pg/ml (0-100 pg/ml) frente a una situación de hipocalcemia descartando SMA. Se efectuó por lo tanto diagnóstico de hipoparatiroidismo. Se descartó compromiso del sector tiroideo y adrenal. Conclusión: Motiva esta comunicación la rara asociación entre HPT y ESP. El HPT en este paciente podría tener etiología autoinmune (Ac anti célula paratifoidea) o ser debido a infiltración y fibrosis paratifoidea por la ESP.

1995

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PHP): EVALUACIÓN DE UNA FAMILIA. J.L. Atencia, E. Fradinger, C. Bogado, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires.

El PHP es un síndrome caracterizado por la resistencia del hueso y riñón a la acción de la parathormona (PTH). En su forma clásica (tipo Ia) los afectados presentan rasgos somáticos característicos, hipocalcemia, hiperfosfatemia, elevación de niveles circulantes de PTH. Es heredado en forma autonómica dominante. La alteración subyace a nivel postreceptor: deficiencia de Proteína G estimulante del sistema adenilciclasa. Se estudio una familia constituida por los padres y 4 hijos (2 mujeres). Consulta el varón de 20 años por convulsiones, se le detecta hipocalcemia; su hermana de 14 años y un primo paterno también padecen PHP con fenotipo característico. Se investiga en la familia: calcemia, fosfatemia, calciuria, fosfaturia, clearance de creatinina, por los métodos convencionales. PTH (medio-molecular vn 20-125 pg/ml), por RIA. Se efectúa test de infusión de PTH 1-34, de acuerdo a descripciones, evaluando AMPc urinario (vn 1.8-4.5 nmol/ ) y fosfaturia (Pu). Resultados: A- Se verifica en el padre y los hijos elevación de PTH. 2- Diferentes grados de hipocalcemia e hiperfosfatemia, tabla 1. B. Test de PTH: respuesta bloqueada de AMPc y Pu en los hijos, el padre presenta respuesta adecuada. Tabla 2.

Tabla 1

	RG♂	RC♀	RM♂	RME♀	RJ♂ P.	RN♀ M.
Ca. S MG%	6,1	6,7	8,6	5,9	9,6	9,2
Pp mg%	4,7	5,9	6,2	5,8	3,6	4,1
PTH pg/ml	252,9	644,3	221,5	679,4	198,1	54,2
Creat. p.	0,9	0,8	0,65	0,75	0,95	0,89

Tabla 2

	B	30'	60'	120'	180'
RG ♂					
AMPc u	5,8	6,8	6,5	5,4	5,6
Pu mg%	5,3	4,9	3,5	3,4	2,8
RC ♀					
AMPc u	7,4	8,1	7,1	6,7	7,6
Pu mg%	5,4	6,4	6,9	5,7	5,8
RM ♂					
AMPc u	5,1	5,2	5,3	4,3	5,8
Pu	3,5	1,8	2,7	3,1	2,8
RME ♀					
AMPc u	6,3	6,1	5,5	6,1	5,9
Pu	2,8	3,4	5,1	1,4	0,9
RJ ♂ P.					
AMPcu	6,1	74,9	32,6	8,11	6,14
Pu	3,4	4,8	21,1	13,7	11,6

Conclusiones: 1- Comprobamos PHP tipo I en los 4 hermanos, la herencia es autosómica dominante transmitida por la rama paterna. 2- El padre presenta pseudohipoparatiroidismo. 3- Debido al carácter hereditario dominante del PHP, se destaca la importancia del estudio completo de la familia cuando se detectan estos casos.

2005

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO POST-QUIRURGICO CON TERIPARATIDE. K.L. Castellano, L. Plantalech. Hospital Italiano de Buenos Aires. Sector Osteopatías Médicas. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo con Calcio, vitamina D y análogos ha sido durante años la herramienta fundamental para mantener normocalcémicos a los pacientes afectados por esta enfermedad. Sin embargo, la hiper calciuria asociada, que puede conducir a una alteración de la función renal incluyendo la nefrocalcinosis, ha sido una dificultad en el manejo de estos pacientes. El uso del Teriparatide (TPT) como tratamiento de reemplazo en el hipoparatiroidismo primario es una experiencia reciente. El objetivo de este trabajo es presentar el impacto del tratamiento con Teriparatide en una paciente con Hipoparatiroidismo post-quirúrgico. Caso Clínico: Paciente de sexo femenino, 75 años, que desarrolla hiperparatiroidismo 1ro (por hiperplasia paratiroidea) asociada a un nódulo tiroideo izquierdo. Se realiza tratamiento quirúrgico (hemitiroidectomía izquierda

+ paratiroidectomía de 3 y 1/2 gl.). En el post-operatorio inmediato presentó como complicación hematoma cervical de magnitud que no fue drenado. Horas después presenta hipocalcemia sintomática que se corrige con tratamiento habitual. Meses después persiste con hipocalcemia que se acompaña de hiperfosfatemia e hipercalcemia. (Tabla I). Se diagnostica hipoparatiroidismo post quirúrgico. Se le indica entonces tratamiento con calcio 3gr, calcitriol 0,75ug, calcio quelante y tiazidas (25mg de hidroclorotiazida). Evoluciona con mucha intolerancia digestiva, constipación pertinaz e hipocalcemia e hipercalcemia. Se decide entonces iniciar Teriparatide 20mcg c/12hs. Bajo este esquema se observa un aumento de los valores de calcemia, reducción de la fosfatemia y normalización de la calciuria. Se observó además movilización de los marcadores de turn over óseo tanto de formación como de resorción pero manteniéndose ambos en valores normales. (Tabla I). Se intentó reducir la dosis a 20mcg/d debido a la presencia de hipercalcemia. Nuevamente se verificó hipocalcemia aunque en forma asintomática. Se decide entonces mantener una dosis definitiva de 20 mcg c/12hs asociado a 25 mg de hidroclorotiazida.. La paciente permanece asintomática y con parámetros estables tras 3 meses de seguimiento.

Tabla I: parámetros bioquímicos de seguimiento

	Pre operat.	Post-operat. inmediato	Post-operat. alejado	TPT c/12hs 1° mes	TPT 20mcg c/12hs 2° mes	TPT 20 mcg/d	TPT 20mcg c/12hs+ TZ 3° mes
Ca s mg%	10,8	7	7.5	9.5	9.8	7.3	9.8
P s mg%	2,6	5,3	5.5	3.7	3.2	5	4.0
Cau mg/24hs	435	700	375	103	432	195	258
Cau/Cru	0.15	0.35	0.28	0.15	0.38	0.25	0.21
FAL UI/ml	35	-	38	42	42	-	76
TRAP mUI/ml	2.4	-	2.4	4.1	4.1	-	4.1

Conclusión: El uso de Teriparatide en el hipoparatiroidismo resultó un tratamiento seguro y efectivo, que permitió normalizar los valores de calcemia, fosfatemia y calciuria a corto y mediano plazo. Este beneficio puede reducir el riesgo de complicaciones renales y en nuestro caso además mejorar la calidad de vida.

## LITIASIS RENAL

[Volver a índice](#)

1984

ALTERACIONES METABÓLICAS DEL CALCIO EN LITIASIS RENAL. J. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas. Sección Metabolismo del Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, UBA.

Con un protocolo original de estudio metabólico para litiasis renal, desarrollado en 1977, que consiste en estabilizar la dieta durante 7 días en aproximadamente 1200 mg de calcio, 800 mg de fósforo y 150 meq de sal recolectar 3 muestras de orina, 2 de 24 hs. y una de 2 hs. en ayunas previa administración de 300 ml de agua destilada y extracción sanguínea, hemos estudiado hasta el presente 1200 pacientes. Teniendo en cuenta nuestros valores normales, encontramos alteración metabólica del calcio en el 63% de los casos, siendo éste el principal responsable de litiasis. Dentro de estas alteraciones la hipercalcemia es mayoritaria, hallándose en el 45% de los pacientes litiasicos, siendo de tipo absortivo o renal en similar proporción; en el 14% de los pacientes se encuentra hipercalcemia asociada a hiperuricosuria. El hiperparatiroidismo primario se presentó en el 4.4%, pero es fundamental su diagnóstico para la elevada morbilidad que presenta. Su diagnóstico se puede realizar desde el primer episodio de litiasis (en algunos pacientes desde la segunda década de la vida). En 60 pacientes hipercalcémicos (30 renales y 30 absortivos, comparables en sexo y edad) se correlacionó la pérdida de sodio con la de calcio no hallándose diferencias entre absortivos y renales en orina de 24 hs.; en orina de ayunas la pérdida elevada de calcio en los renales es mayor a la esperada por el simple aumento de la de sodio. Las alteraciones metabólicas del calcio son la principal causa de litiasis. Su correcto hallazgo permite una terapéutica adecuada que inhibe la recurrencia en más del 80% de los casos.

ESTUDIO SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA. C.E. Massironi, C.A. Mautalén, C. Casco, L. Repetto. Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal, Servicio de Urología, hospital Británico y Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Se estudiaron 175 pacientes con litiasis renal que contenían calcio o de composición química desconocida. En 84 pacientes no se observaron alteraciones del metabolismo cálcico (litiasis idiopática), 78 pacientes tenían hipercalcemia y 13 hiperparatiroidismo primario. Los grupos fueron comparables en edad, peso y talla. Se determinaron en plasma: calcemia (espectrofotometría de absorción atómica), fósforo, calcio iónico (electrodo específico), creatinina y parathormona (antisuero contra la región media y carboxilo terminal). En orina se determinó el contenido en calcio y creatinina. Se realizó una prueba de sobrecarga oral con 1 g de calcio. Los niveles séricos de calcio total, calcio iónico y fósforo fueron similares en hipercalcémicos (promedio  $\pm$  desvío standard:  $9.74 \pm 0.29$  mg%,  $4.44 \pm 0.16$  mg%,  $3.40 \pm 0.54$  mg%) y en los idiopáticos ( $9.68 \pm 0.43$  mg%,  $4.43 \pm 0.15$



mg%,  $3.32 \pm 0.49$  mg%). La parathormona estaba significativamente disminuída en los hombres hipercalcúricos:  $218 \pm 99$  pg/ml vs.  $306 \pm 94$  ( $p < 0.05$ ). La excreción urinaria fraccionada de  $\text{Ca}^{++}$  estaba significativamente aumentada en los pacientes hipercalcúricos en condiciones basales en ayunas:  $2.87 \pm 1.12$  % vs.  $1.36 \pm 0.53$  ( $p < 0.001$ ). Dos a cuatro horas después de la sobrecarga oral de calcio, los valores fueron los siguientes: hipercalcúricos  $5.37 \pm 1.89$  %, idiopáticos  $2.76 \pm 1.15$  % ( $p < 0.001$ ). Estos resultados indican que los pacientes con hipercalcúria tienen en todo momento una disminución en la conservación renal de calcio filtrado por los glomérulos. No apoyan en cambio la hipótesis de una absorción aumentada de calcio como factor primitivo en la hipercalcúria idiopática. Posiblemente la mayoría de estos pacientes tienen una alteración más generalizada que afecta el manejo renal, intestinal y esquelético del calcio.

ESTUDIO DEL MANEJO RENAL DEL CALCIO POR PACIENTES LITIÁSICOS CON HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA. A. Sánchez, H. Sarano, H. Palou, J. Premoli, M.C. Vidal, H. Abranzon. R. Pucho. Grupo Estudio de Litiasis, Rosario y Cátedra de Química Biológica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.R.

Se han estudiado aspectos pertinentes de la función glomerular y tubular en nueve sujetos normales y ocho litiasicos con hipercalcúria. Después de haber consumido, durante una semana, una dieta restringida en calcio los individuos fueron sometidos al estudio siguiente: en ayunas y adecuadamente hidratados, se recogió orina durante dos lapsos de una hora; se extrajo sangre en la mitad de la experiencia; se midieron las tasas de excreción urinaria de calcio (complejado e ionizado), protones, citrato y cAMP, los clearances de sodio y creatinina y las reabsorciones tubulares de fosfato y calcio. Los hipercalcúricos estudiados no discrepan en los clearances de sodio y creatinina respecto de los normales, y emitieron orina tanto o más ácidas que estos últimos. Fueron clasificados como "absortivos" o "tubulares" según el test de Pak. Según se deduce de la semejanza de los aumentos calcémicos después de la sobrecarga cálcica, estos dos subgrupos habrían mostrado la misma eficiencia de absorción intestinal de calcio. Los cuatro pacientes hipercalcúricos tubulares tuvieron calcemias normales y no modificaron la excreción de citrato, fosfato o cAMP. La reducción de la RTCa ( $p < 0.01$ ) en estos pacientes podría atribuirse a un defecto cuantitativo de la misma o a diferencias en el manejo tubular de aniones complejantes. Los cuatro pacientes con hipercalcúria absortiva mostraron una significativa reducción de la reabsorción tubular de calcio ( $p < 0.01$ ) y de la calcemia (total e iónica) ( $p < 0.02$ ) respecto de los normales. El estímulo paratiroideo resultante explica el aumento de la excreción de citrato ( $p < 0.01$ ) y cAMP ( $p = 0.05$ ) y disminución de la RTP ( $p < 0.05$ ). Las excreciones de calcio y citrato fueron equimolares. El complejamiento del calcio por citrato explicaría la disminución de la RTCa en estos pacientes.

RELACIÓN ENTRE EL CALCIO URINARIO ( $\text{Ca}_u$ ) Y EL GRADO DE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (DM). J. Libman, A.J. Muniagurria. Facultad de Ciencias Médicas, UNR e Instituto de Cardiología de Rosario "Dr. L. González Sabathie".

Un cierto grado de osteopenia parece existir en un número apreciable de pacientes con DM. Con el objeto de esclarecer su probable patogenia, se evaluó la influencia del grado de control metabólico de la DM sobre la excreción renal de calcio. Pervio consentimiento de los mismos, se determinaron en 12 pacientes los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, glucosa y fosfatasa alcalina (FA) (en 9 de ellos) y la eliminación urinaria de calcio, fósforo, glucosa, sodio y potasio antes y de 7 a 15 días después de reducir la dosis de insulina o suprimir el hipoglucemiante, manteniéndose constante la ingesta de Ca y Na. El Ca se cuantificó por un método compleximétrico, el fósforo por espectrofotometría, la FA por el método de Bessey, el sodio y el potasio por fotometría de llama. Para la evaluación estadística se utilizó un diseño de diferencias apareadas. Coincidiendo con el aumento de la glicemia ( $126 \pm 24$  vs  $234 \pm 53$  mg%,  $p < 0.01$ ) y la glucosuria ( $6.42 \pm 6.13$  vs  $45.05 \pm 20.66$  g  $p < 0.01$ ), se observó un aumento del  $\text{Ca}_u$  ( $179 \pm 54$  vs  $213 \pm 84$ ,  $p < 0.05$ ),  $\text{P}_u$  ( $679 \pm 172$  vs  $840 \pm 276$  mg,  $p < 0.01$ ),  $\text{Na}_u$  ( $127 \pm 31$  vs  $169 \pm 82$  meq,  $p < 0.05$ ),  $\text{K}_u$  ( $44 \pm 10$  vs  $59 \pm 26$ ,  $p < 0.05$ ), y de la FA ( $38.33 \pm 5.72$  vs  $43 \pm 9.50$  mU/ml,  $p < 0.05$ ). Se sugiere que algunos de estos cambios desempeñarían un papel patogénico en la pérdida de masa ósea de la DM.

1985

CONCENTRACIÓN URINARIA DE GLICOSAMINOGLICANOS (GAGS) EN RELACIÓN CON LA URIOLITIASIS. G. Garbossa, A. Nesse, M.C. Romero, C. Bogado, J. Zanchetta. Dpto. de Química Biológica, Facultad de Cs. Exactas y Naturales e Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Varias investigaciones han demostrado la acción inhibitoria de los GAGS urinarios sobre la agregación de los cristales de oxalato de calcio. Hasta el presente, los datos de cuantificación de GAGS en los pacientes litiasicos son contradictorios. El siguiente trabajo se realizó con el objeto de determinar si existen diferencias de la concentración de GAGS entre diversos grupos de pacientes litiasicos (L) y los sujetos controles (C). Para ello se estudiaron 25 C y 28 L (5 con hipomagnesuria, 9 con hiperuricosuria y 14 con hipercalcúria). En muestras de orina de 24 h. se determinaron las concentraciones de Ca, Mg, creatinina y GAGS. Los GAGS se cuantificaron mediante la combinación de los métodos de Di Ferrante y de Bitter y Muir. Los resultados muestran una menor concentración urinaria de GAGS en las mujeres L que en las C, \*, y en los hombres L que en los C\*\*\*. Las mujeres hipomagnésicas presentaron la menor concentración de GAGS mientras que la hipercalcúrica no se diferenciaron de las mujeres C. Los hombres L, tanto los hiperuricosúricos como los hipercalcúricos mostraron menor concentración de GAGS que sus respectivos C, \* en ambos grupos. Se encontró correlación positiva entre las concentraciones urinarias de GAGS y de Ca en los sujetos C y no en los pacientes L, aunque se estudiaran separadamente normocalcúricos e hipercalcúricos y una correlación positiva entre las concentraciones de GAGS y de Mg en los C y en los L. La menor concentración de GAGS encontrada, especialmente en algunos grupos de pacientes L y la falta de correlación entre las concentraciones de GAGS y de Ca podrían ser factores que favorecerían la litogénesis. \* y \*\*\* indican diferencias significativas al 5 y al 0.1%

TRATAMIENTO DE LA CISTINURIA HOMOZIGOTA CON ALFA-MERCAPTOPROPIONILGLICINA (MPG). P.U. Massari, R.M. Holtz, M. Goyanes, E.P. Wyse, F. Garzón Maceda. Clínica de la Litiasis Renal, Hospital Privado, Córdoba.

El tratamiento médico de la cistinuria homocigota (CH) continúa siendo un problema importante a pesar que el mecanismo litogénico es bien conocido. Efectos secundarios y costos conspiran contra obtención de buenos resultados empleando d-penicilamina. Comunicamos nuestra experiencia preliminar con el uso de MPG en 5 pacientes con CH y enfermedad litiasica particularmente severa y en quienes otros tratamientos habian fracasado. Tres mujeres y 2 hombres, de 19 a 45 años de edad, tenían litiasis desde edad temprana con índice de recurrencia (Williams)  $X = 1.6$  (0.6 a 2.6) y requerimientos quirúrgicos entre 1 y 5 procedimientos por paciente incluyendo nefrectomías en 3 de ellos. La cistina urinaria fue determinada colorimétricamente por el método de Shinohara y Padis modificado. Luego de evaluación radiológica y metabólica basal MPG fue administrada oral en dosis de 750 a 2000 mg/día en 2 tomas, conjuntamente con bicarbonato oral para mantener pH urinario mayor de 7 y alta ingesta de fluidos. La excreción basal de cistina fue de  $X = 1425$  mg/día (1083 a 1525) y se redujo luego del primer mes de tratamiento a  $X = 350.7$  mg/día (152 a 613), manteniéndose en  $X = 513.7$  mg/día (46 a 776) a los 12 meses. No hubo cambios significativos en los niveles de creatinina sérica pero un paciente desarrolló síndrome nefrótico que desapareció al suspender MPG. No hubo otros efectos secundarios. Durante un período de observación de  $X = 2.6$  años (1 a 5) controles clínico-radiológicos no mostraron recurrencia salvo 1 episodio de cristaluria en un paciente y ninguno requirió instrumentación o cirugía. MPG es bien tolerada y produce efectos clínicos y bioquímicos apropiados para su administración crónica. Como toda droga con grupos sulfidrilos puede ocasionar proteinuria que es reversible al suspender su ingesta y puede no reaparecer con dosis menores. El costo de MPG en nuestro país es marcadamente inferior a d-penicilamina.

LITIASIS CÁLCICA - VALORACIÓN METABÓLICA. S. Vidal, C. Casco, C. Mautalen, I. Pinduli, O.H. Morelli. Departamento de Nefrología. Fundación Pompo. Academia Nacional de Medicina. Centro de Osteopatías y Litiasis Renal. Buenos Aires, Argentina.

El objetivo del presente trabajo fue valorar la frecuencia de las diferentes alteraciones metabólicas en una población de pacientes portadores de litiasis renal. Se presentaron a la consulta en un período de 5 años 232 pacientes. El 95.68 % fueron cálcica ( $n = 222$ ), el resto úricas 4,31 % ( $n = 10$ ). De los 222 pacientes con litiasis cálcica se estudiaron metabólicamente el 88.73% ( $n=197$ ). El calcio se midió por espectrofotometría de absorción atómica; el fósforo por el método de Fiske-Subarow; el oxálico por el método de Hadqkinson y Williams modificado y la creatinina plasmática por el método de Owen. La edad promedio fue de 39.8 años con un rango de 18-79 años. Hubo igual número de varones que de mujeres. Los antecedentes familiares estuvieron presentes en el 26.57 % ( $n = 59$ ). El 93.5 % presentó en el momento de la consulta función renal conservada. De los 197 pacientes estudiados, 121 presentaban alteraciones metabólicas (54.50 %), Además, en 27 pacientes se midió el magnesio urinario y solamente en 4 de ellos se detectó una hipomagnesuria. El análisis de los datos nos permite decir que en nuestra población la hipercalciuria idiopática sola o asociada a otros trastornos fue el hallazgo más frecuente (62.80 %), en relación a las 121 litiasis metabólicamente activas.

EVALUACIÓN DE FACTORES QUE DETERMINAN LA CALCIURIA DE SUJETOS NORMALES Y LITIÁSICOS. A. Carlomagno, A. González, A. Sánchez, R. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina y Grupo de Estudios de Litiasis, Rosario.

Con el objeto de analizar el peso relativo de factores que contribuyen a la calciuria se aplicó la teoría de los coeficientes de paso de Sewall Wright al análisis de correlación múltiple entre calciuria (variable dependiente) y sulfaturia, citraturia, natriuria y creatininuria, en orinas de 24 horas de 50 sujetos normales y 74 litiásicos, que ingirieron una dieta mixta sin lactinios durante la semana previa a la recolección. Se observaron diferencias en las excreciones de sulfato (C:  $19.2 \pm 1.3$  m moles/d, L:  $26.4 \pm 0.7$ ,  $p < 0.001$ ), citrato (C:  $3.5 \pm 0.4$ , L:  $2.2 \pm 0.2$   $p < 0.005$ ) y sodio (C:  $97.6 \pm 9.3$ , L) En los sujetos normales, la sulfaturia, citraturia, natriuria y creatininuria (función del peso corporal) explican 28.3, 6.8, 7.3 y 26.4 % respectivamente, de la calciuria. En los litiásicos, en cambio, los factores indicados determinan el 45.0, 2.6, 8.6 y 14.7 %, respectivamente. Estos resultados indican que la excreción de sodio y el peso corporal tienen influencias no significativamente diferentes entre los grupos considerados. Los aniones sulfato y citrato, que afectan indirectamente la RTCa, tienen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos. Un 30% de la calciuria responde a factores no determinados y al error experimental. Con el método de razón de moles se ha identificado la existencia de un segundo complejo que responde a la estequiometría  $(SO_4)_2$  Ca, que predomina cuando la razón Molar  $SO_4/Ca$  es 3 o más. En las orinas analizadas dicha relación fue siempre superior a 3.

UTILIZACIÓN DE LA ENERGÍA LIBRE (DG) COMO PARÁMETRO DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE CRISTALIZACIÓN URINARIA. S.M. Volta, E.E. Fradinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas, Menos Aires.

Se presenta un programa iterativo original mediante el cual se pueden efectuar cálculos de energía libre (DG) disponible para la cristalización urinaria, concentraciones iónicas individuales y además simular condiciones de excreción a elección. Evaluando 69 pacientes litiásicos sin alteración metabólica detectable por nuestro protocolo de estudio, se pudo separar el grupo (aparentemente homogéneo) en 4 subgrupos teniendo en cuenta que  $DG = G$  o sea que:  $DG > 0$  indica supersaturación. Los resultados fueron: Grupo A:  $DG-CaOx$ :  $1.93 \pm 0.31$ ,  $DG-Ac.Ur.$ :  $-3.94 \pm 1.06$ ,  $n=17$ , Grupo B:  $DG-CaOx$ :  $-1.81 \pm 0.73$ ,  $DG-Ac.Ur.$ :  $1.20 \pm 0.23$ ,  $n=10$ , Grupo C:  $DG-CaOx$ :

1.08 ± 0.14, DG-Ac.Ur.: 1.93 ± 0.31, n=17, Grupo D: DG-CaOx: -2.34 ± 0.48, DG-Ac.Ur.: -6.34 ± 0.90, n=25, Estos resultados sugieren que el DG es un parámetro más sensible que la simple comparación de la excreción de metabolitos con valores de referencia para clasificar a estos pacientes. Con el fin de establecer la sensibilidad de DG disponible para la cristalización de CaOx y de Ac.Úrico respecto de variaciones inducidas en los constituyentes urinarios habituales y partiendo de condiciones básicas de excreción, aumentamos porcentualmente una a una las concentraciones molares de los solutos involucrados (1 % en todos los casos), salvo el pH que fue variado 0.1 unidad, determinando el cambio porcentual en DG para oxalato de calcio y ácido úrico con respecto a los iniciales. Teniendo en cuenta la variación % de DG, las variables que más afectan la DG disponible para la cristalización de CaOx y Ac.Ur son por orden de importancia: calcio (+1.288 %), citrato (-0.1175%), magnesio (-0.1063 %). Para el ácido úrico: pH (-17.6 %), ácido úrico (+4.1267). Este orden decreciente de capacidades inhibitoras o promotoras nos permitiría en cada caso orientarnos hacia una terapéutica que afecten las variables más sensibles para disminuir el riesgo de cristalización.

**RIESGO DE CRISTALIZACIÓN DE OXALATO DE CALCIO MEDIDO EN TÉRMINOS DE ENERGÍA LIBRE EN PACIENTES CON DISTINTAS ALTERACIONES METABÓLICAS.** S.M. Volta, E. Fradinger, C. Bogado, F. Spivacow, J.R. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

Utilizando un programa iterativo original de nuestra laboratorio se devaluaron 56 pacientes hipercalcémicos renales (Grupo A), 62 absortivos (Grupo B), 40 hiperuricosúricos (Grupo C), 19 hiperuricémicos (Grupo D) y 47 sin alteraciones metabólicas (Grupo E) con respecto a la energía libre (DG) disponible para la cristalización del oxalato de calcio (CaOx). La DG expresado como  $X \pm SE$  resultó ser: Grupo A: DG = 1.5 ± 0.09, Grupo B: DG = 1.14 ± 0.09, Grupo C: DG = 1.28 ± 0.106, Grupo D: DG = 1.43 ± 0.445 y Grupo E: DG = -0.51 ± 0.26. Diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) se encontraron al aplicar el test t de Student al comparar los grupos A, D, C y D vs. E. Al graficar DG vs. Cc de calcio (M) se encontró que en la región donde el DG es (+), este es muy poco sensible a variaciones en la calciuria y esta sensibilidad aumenta al disminuir el DG. Los datos del Grupo D fueron recalculados disminuyendo la uricosuria valores normales (<500 mg/24 hs.) simulando el cambio en excreción inducido por tratamiento y no se obtuvo un descenso significativo en la DG. Estos datos sugieren que la calciuria puede en muchos casos no ser lo suficientemente sensible para el seguimiento de pacientes hipercalcémicos y que la disminución de la uricosuria no sería el mecanismo predominante en la respuesta al tratamiento con allopurinol.

**CONTENIDO MINERAL ÓSEO EN PACIENTES LITIÁSICOS HIPERCALCIÚRICOS.** G. Rodríguez, F.R. Spivacow, Alicia Marina, J.R. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires.

La hipercalcemia es la alteración más frecuente en pacientes formadores de cálculos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la posible repercusión de la hipercalcemia sobre el contenido mineral óseo. Estudiamos 48 pacientes litiásicos hipercalcémicos, 28 mujeres premenopáusicas de edad media 37.9 ± 7.5 años y 20 hombres de edad media 41.3 ± 8.6 años. El diagnóstico de hipercalcemia se realizó según nuestro protocolo de estudio metabólico para litiasis. El contenido mineral fue evaluado como densidad ósea en columna lumbar, con un densitómetro Norland 2600. Los resultados de densitometría se compararon con 50 controles normales, normocalciúricos, apareados según sexo y edad. Las mujeres hipercalcémicas mostraron una densidad ósea de 0.923 ± 0.106 g/cm<sup>2</sup> y los hombres 0.936 ± 0.111 g/cm<sup>2</sup> y los controles normales 1.115 ± 0.029 g/cm<sup>2</sup> y 1.104 ± 0.036 g/cm<sup>2</sup> respectivamente, lo que representa una disminución en las mujeres de -0.192 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) y en hombres de -0.168 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ), con un porcentaje de disminución del 20% y 17.9% respectivamente. Se realizó seguimiento a 9 pacientes que fueron tratados con diuréticos tiazídicos para corregir su hipercalcemia. De éstos, 5 corrigieron la misma a niveles normales y 4 continuaron con excreción elevada pese al tratamiento. Reevaluados densitométricamente a los 15 meses del tratamiento los 5 pacientes que respondieron al mismo mostraron un incremento promedio del 9.8% con respecto a los valores iniciales (0.889 ± 0.08 a 0.977 ± 0.075) mientras que los 4 que persistieron hipercalcémicos mostraron una caída del 10.6% (0.919 ± 0.1 a 0.821 ± 0.07). Los resultados sugieren que la hipercalcemia puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y la corrección de la misma contribuiría a disminuir dicho riesgo.

1990

**HIPERCALCIURIA EN MUJERES CLIMATÉRICAS.** R.C. Puche, J.C. Ballina, E. Roveri, C. Giuliani, B. Radice, L. Pera, N. Perez Jimeno, R. Tozzini, R. Bocanera, G. Poudes, A. Roberti. Laboratorio de Biología Ósea y Cátedra de Ginecología, Facultad de Medicina, Rosario.

Se ha medido la calciuria, la relación Ca/creatinina en ayunas y la absorción intestinal de calcio en 113 mujeres climatéricas. Se estableció la frecuencia de hipercalcemia según dos criterios: "A" (más de 4 mg Ca/Kg/d) = 16% "B" (relación Ca/Cr superior a 0.1) = 42 %. Las hipercalcémicas "A" satisfacen el criterio "B"; aproximadamente dos tercios de pacientes "B", son normocalciúricas según el criterio "A". La absorción intestinal fue 28 ± 12% (media ± desv. std.). Se consideraron hiperabsortivas aquellas pacientes con absorción superior a 52% (n=9, una sola de las cuales fue identificada como hipercalcémica "A"). En diez mujeres la calciuria fue inferior a 50 mg/d aunque la absorción de Ca fue normal (29.8 ± 5%). En 43 pacientes no seleccionadas se investigó el riesgo de litogénesis mediante el análisis químico de las orinas y el cálculo de la sobresaturación relativa y la energía libre disponible para la cristalización de sales reconocidas como componentes de cálculos urinarios (Actilit, Dres. Volta, Bogado y Zanchetta). Las 43 pacientes se distribuyen en 7 hipercalcémicas "A", 14 "B" y 22 normocalciúricas. El riesgo de cristalización fue detectado solo para oxalato de calcio en 22 casos (50%); 6 casos entre el grupo "A", 7 en el grupo "B" y 9 entre las normocalciúricas. Sólo una de las 43 pacientes refirió haber pasado un cálculo urinario años atrás. Se espera que el análisis de este modelo experimental contribuya a identificar los factores que inhiben el crecimiento y la agregación de los cristales.

COMPARACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO PARA UNA DISCRIMINACIÓN ÓPTIMA ENTRE SUJETOS NORMALES Y LITIÁSICOS OXALOCÁLCICOS. A. González, M. Taborda, A. Sánchez, H. Sarano, J.L. Ferretti. Grupo de Estudios de la Litiasis. Rosario.

Se estudiaron 4 pruebas de laboratorio en orinas de 24 horas para comparar su poder discriminatorio entre sujetos normales y litiasicos oxalocálcicos (n = 15 y 100, respectivamente). Las pruebas estudiadas fueron las siguientes, en orden de complejidad: calciuria (CaU), oxaluria (OxU), índice del producto de actividad de oxalato de calcio de Tiselius (IT) y la energía libre de cristalización del oxalato de calcio (DGoxca). Los valores de corte entre normales y litiasicos fueron establecidos en 200 mg/24 h, 42 mg/24 h, 500, y 1.9 kJ/mol, respectivamente. Se evaluaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo del resultado positivo y la eficiencia diagnóstica. La tabla muestra los resultados obtenidos para cada prueba:

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo	Eficiencia diagnóstica
CaU	51%	87%	98%	53%
OxU	41%	100%	100%	46%
IT	43%	67%	94%	45%
DGoxca	74%	60%	96%	63%

EL valor predictivo de las 4 pruebas estudiadas es similar. Las pruebas clásicas (CaU, OxU) muestra una eficiencia diagnóstica semejante a la del IT (aproximadamente del 50%). Estas pruebas se caracterizan por ser más específicas que el DGoxca, pero son a la vez menos sensibles que éste. La eficiencia diagnóstica del DGoxca es superior a la de las demás pruebas. Esto significa que el DGoxca permite una más confiable clasificación de un individuo como normal o litiasico oxalocálcico, lo que sugiere que la determinación del DGoxca debería formar parte de todo protocolo actual de evaluación metabólica de la litiasis oxalocálcica.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TIAZIDAS EN LITIÁSICOS HIPÉRCALCIURICOS RENALES Y ABSORTIVOS MEDIANTE CÁLCULOS DE ENERGÍA LIBRE. S.M. Volta, E.E. Fradinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Bs.As. Argentina.

Mediante el estudio de metabolitos urinarios y los valores obtenidos por un programa de computación desarrollado en nuestro laboratorio que permite calcular supersaturación relativa (SSR) y energía libre (DG) disponible para la cristalización de: Oxalato de Calcio (CaOx), Ácido úrico, Brushita, y otras sales, se evalúan las respuestas al tratamiento con tiazidas (25 mg/día) en 30 pacientes litiasicos recurrentes hipercalcúricos (HC) renales: grupo A y 18 HC absorptivos: grupo D. El grupo A presentó una disminución significativa como respuesta al tratamiento en: excreción de calcio  $385 \pm 115$  vs.  $217 \pm 92$  mg/24 hs ( $p < 0.001$ ), calcio iónico urinario  $12 \pm 5$  vs.  $7.6 \pm 3.2$  mg% ( $p < 0.005$ ), SSR CaOx  $3.32 \pm 0.42$  vs.  $1.85 \pm 1.2$  ( $p < 0.001$ ) y DG CaOx  $0.04 \pm 0.42$  vs.  $0.44 \pm 0.23$  Joules ( $p < 0.01$ ). En cambio, el grupo B no varió significativamente los metabolitos urinarios ni los datos obtenidos por el programa. Los resultados sugieren que el tratamiento con tiazidas sólo es efectivo en el grupo de litiasicos con hipercalcemia renal.

1991

GLICOSAMINOGLICANOS Y LITIASIS RENAL. E. Fradinger. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires.

La formación de un cálculo urinario es básicamente una consecuencia de un desbalance entre la supersaturación urinaria y la inhibición de la formación y crecimiento del cristal. Además de los inhibidores de cristalización más conocidos (citrate, magnesio, pirofosfato, proteínas de distinto peso molecular), se ha sugerido que los glicosaminoglicanos (GAGs), normalmente excretados en orina, son potentes inhibidores del crecimiento y agregación de cristales de oxalato de calcio in vitro. Se ha propuesto que una disminución en su excreción puede estar involucrada en la generación de un cálculo renal. Muchos de los estudios previos en donde se evalúa cuantitativamente la excreción de GAGs en pacientes litiasicos han sido contradictorios, probablemente por una falta de estandarización en las técnicas y diferencias en los criterios de selección de pacientes. Nuestra experiencia, evaluando 43 pacientes litiasicos y 37 sujetos control demuestra que tanto la concentración y excreción urinaria de GAGs esta disminuida en los pacientes formadores de cálculos y que existe una interacción entre los GAGs y el urato urinario que podría modificar la potencia inhibitoria de aquellos.

MANEJO CLÍNICO Y QUIRÚRGICO DEL PACIENTE LITIÁSICO. H. Bogado, N. Piaggio

Serán evaluados los distintos tipos de litiasis renal y se expondrá sobre los estudios que se solicitan de rutina y en la investigación metabólica. Serán revisadas las nuevas formas de tratamiento de las litiasis. Las indicaciones de la Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque. La Litotricia Percutánea Ultrasónica: Nuestra experiencia desde 1966, sus indicaciones y resultados.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL GLICEROFOSFATO DE MAGNESIO COMO TRATAMIENTO DE LA LITIASIS OXALOCÁLCICA EN PACIENTES HIPÉRCALCIURICOS. A. Sánchez, Centro de Endocrinología. Rosario.

Para ensayar una nueva alternativa terapéutica de la hipercalcemia con litiasis oxalocálcica recidivante, se utilizó la sal magnésica del ácido glicerofosfórico (GPMg) en 24 pacientes (12 varones y 12 mujeres) con 36 años de edad promedio (rango 20-63). El tipo de hipercalcemia fue absorptiva (A) o tubular (T) (n=14 y 10 respectivamente). La dosis de GPMg fue de 3 g diarios divididos en dos tomas. Se efectuaron controles clínicos a los 1-3 meses (período I), a los 4-6 meses (Período II), a los 7-12 meses (período III) y a los 18-24 meses (período IV), con determinaciones de Ca, P, Mg, Na, K, NH<sub>4</sub>, sulfato, creatinina, ácidos úrico, cítrico y oxálico, pH y volumen

urinario. Se calculó la saturación urinaria en términos de energía libre para la cristalización (DG) de oxalato de calcio, brushita, estruvita, ácido úrico y urato de sodio por medio del programa de computación EQUIL-AT. En un subgrupo de 7 pacientes (5 A y 2 T) se determinaron además la parathormona (PTH) sérica y el AMP cíclico en suero y orina en condiciones basales y al mes de tratamiento con GPMg. La calciuria disminuyó significativamente en todos los períodos considerados de ambos grupos A y T). La diuresis e incrementó progresivamente. Otros componentes urinarios no presentaron cambios significativos a DG para el oxalato de calcio y la brushita cayeron significativamente en todos los períodos. No hubo modificación de la saturación urinaria de los restantes compuestos. No hubo evidencias de hiperparatiroidismo secundario en el subgrupo controlado con la determinación de PTH sérica y AMPc nefrónico. En 7 pacientes tratados durante dos años hubo sólo un episodio de recurrencia. La tolerancia del GPMg fue excelente.

TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL CON CITRATO DE POTASIO. E. del Valle. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires.

El citrato, constituyente normal de la orina, es un potente inhibidor de la cristalización de las sales de calcio. Su excreción renal frecuentemente se encuentra disminuida en los pacientes con nefrolitiasis, variando la incidencia de hipocitraturia, según diferentes series, entre 19-63%. La principal acción del citrato en orina es la de complejar al calcio provocando así una disminución en la concentración del calcio iónico. En algunas situaciones la causa de hipocitraturia es conocida y resulta de estados de acidosis metabólica, como resultado de estados diarreicos crónicos, consumo de dietas ricas en residuos ácidos y en los estados hipocalémicos (acidosis intracelular). Sin embargo en la mayoría de los pacientes litiasicos su etiología es desconocida (hipocitraturia idiopática), pudiendo presentarse como única causa de litogénesis o asociada a otros disturbios metabólicos como hipercalcemia, hiperuricosuria o hipomagnesuria. La sustitución con citrato de potasio es el tratamiento de elección para esta condición. Provoca una carga alcalina reduciéndose la reabsorción tubular renal de citrato y aumentando su excreción urinaria. Esta hipercitraturia reduce la saturación urinaria de oxalato de calcio al complejar a éste último, aumenta la actividad inhibitoria contra la cristalización de oxalato de calcio como así también retarda la cristalización de oxalato de calcio inducida por urato. A su vez incrementa la solubilidad del ácido úrico por la carga alcalina que provoca. El objetivo del tratamiento con citrato de potasio en los pacientes con hipocitraturia es restaurar la excreción de citrato urinario a valores normales-altos, y en los pacientes con cálculos de ácido úrico incrementar el pH urinario a niveles de 6.2-6.8. El citrato de potasio parece ser más ventajoso que otros álcalis de sodio ya que esta desprovisto del efecto de hipercalcemia inducida por sodio y la complicación potencial de cristalización inducida por los uratos u oxalato de calcio. O sea, el aporte de citrato de potasio crea un medio físico-químico urinario poco favorecedor para la cristalización de las sales de calcio y ácido úrico. Siendo por ello efectivo en la prevención de la recurrencia de litiasis cálcica por hipocitraturia y litiasis úrica.

1992

GAGS, POSIBLE RELACIÓN CON LITIASIS OXALOCÁLCICA. M. Turco, M. Corbera, M. Taborda, B. Tamagno, F. Seta, S. Reinaldi, J. Libman, O. Provenzal, O.

Se determinó la concentración de GAGS urinarios totales por el método de Calatroni. En 29 sujetos normales y 86 pacientes con litiasis oxalocálcica. Ambas poblaciones no presentaron diferencias significativas en la concentración de Gags urinarios totales de acuerdo a la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov /// (DMAY = 0,096); (Dcrítica = 0,01 = 0,36). A 49 pacientes litiasicos oxalocálcicos se les determinó además la concentración de: Oxalato, Citrato, Sulfato, Ácido Úrico, Fosfato, Magnesio y Sodio urinarios, para establecer la correlación existente entre éstos y la excreción de GAGS. No fue hallada ninguna correlación entre los compuestos adicionalmente estudiados y la excreción diaria de GAGS totales. El estudio de GAGS totales no aporta información adicional en el estudio del paciente litiasico. \* Cátedra de Química Anal. Clínica; \*\* Cátedra de Medicina Int. IV, Endoc. y Reumat. \*\*\* Cátedra de Urología.

1994

ALTERACIONES METABÓLICAS EN LITIASIS RENAL: ¿CUÁNDO ESTABLECEMOS UN DIAGNÓSTICO DEFINITIVO? E.E. del Valle, F.R. Spivacow, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

Es ampliamente aceptado que el tratamiento específico produce dramáticos cambios en la historia natural de la enfermedad litiasica. El instaurar un correcto tratamiento es dependiente de un efectivo diagnóstico metabólico. Utilizando nuestro protocolo, nosotros hemos reportado en una serie de más de 5000 pacientes una "eficacia diagnóstica" superior al 98%. Sin embargo, en esta y otras series el criterio de "diagnóstico" se refiere al hallazgo de una alteración metabólica, y no a la eficacia del protocolo en identificar todas las alteraciones presentes en un paciente litiasico, que con frecuencia no son una expresión aislada sino que constituyen un espectro más o menos variado. El objetivo del presente trabajo fue valorar mediante estudios metabólicos de control la aparición de alteraciones metabólicas no diagnosticadas en el estudio inicial, o cuya aparición pudiera estar relacionada con el tratamiento instaurado. Estudiamos 237 pacientes litiasicos, 122 mujeres y 115 hombres con una edad promedio de  $42 \pm 7$  y  $39 \pm 8$  años respectivamente. Todos presentaban diagnóstico de alteraciones, metabólicas en el estudio inicial y patologías como infección urinaria, malformaciones renales, acidosis renal tubular y riñón en esponja fueron descartadas. El tiempo de seguimiento fue de  $27.3 \pm 19.8$  meses y en todos se realizó por lo menos dos estudios de control de las mismas características que el estudio inicial. Del total de pacientes, 139 (58.6%) presentaron en sus estudios de control una alteración metabólica no evidenciada en su estudio inicial. La patología agregada de mayor frecuencia fue la hipocitraturia que se verificó en 73 pacientes (52.5%). De estos, 36 pacientes (49%) recibían tratamiento con tiazidas., pero sólo en 20 se pudo verificar un potasio plasmático inferior a 4 mEq/l. Descartando a estos pacientes, la aparición de hipocitraturia no detectada al

diagnostico fue del 38.1% total de patologías agregadas. Los resultados demuestran la necesidad de estudios extensivos de control ante la posibilidad de a) intermitencia en la expresión de la alteración metabólica, b) déficit de diagnóstico inicial o c) cambios inducidos por el tratamiento.

1995

POTENCIA DIAGNÓSTICA DE LOS TEST DE SOBRESATURACIÓN URINARIA EN LITIÁSICOS OXALOCÁLCICOS. A. Sanchez, A. González, H.D. Sarano, S. Rinaldi. Grupo de Estudio de la Litiasis de Rosario (G.E.L.)

Objetivos: Evaluar la potencia diagnóstica de diferentes test de SS urinaria para oxalato de calcio y ácido úrico en litiasicos oxalocálcicos. Material y Métodos: Se estudiaron 156 pacientes litiasicos (86 varones y 69 mujeres), edad media ( $43.7 \pm 14.6$  años). Se efectuaron determinaciones en orina de 24 hs.: volumen, calcio, oxalato, fostato, creatinina, citrato, magnesio, ionograma, amonio, sulfato, ácido úrico total y no disociado y pH de orina fresca matinal. Se calculó la sobresaturación urinaria para OxCa por el nomograma de Marshall y Robertson (sobresaturación relativa VN: 0,8), el índice de Tiselius (VN: <500) y el DG de OXCa y ácido úrico por Equil AT (VN: < 2 kJ/mol). Resultados:

Hiper calciuria	en 67 pacientes	(44%)
Hiperoxaluria	en 15 pacientes	(15%)
Hipomagnesuria	en 87 pacientes	(56%)
Hipocitraturia	en 123 pacientes	(8%)
Hiperuricosuria	en 36 pacientes	(23%)
Hiperuricosuria no disociada	en 89 pacientes	(57%)
Diuresis < 1500 ml/24 hs	n 80 pacientes	(51%)
La prueba de Marshall y Robertson	estuvo alterada en 53 pacientes	(34%)
Tiselius	estuvo alterada en 84 pacientes	(54%)
DG por Equil AT	estuvo alterada en 120 pacientes	(77%)

Se evidenció una correlación significativa entre las alteraciones del ácido úrico no disociado y el DG de ácido úrico. Conclusiones: La determinación del DG por de computación iterativa (Equil AT) es el método que permite detectar el mayor número de pacientes con trastornos metabólicos.

1998

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN METABÓLICA DE 100 PACIENTES CON CÓLICO RENAL EN LOS QUE NO SE DOCUMENTARON PIEDRAS URINARIAS. S. Reinaldi, A. González, D. Sarano, A. Sánchez. GEL. Rosario

OBJETIVOS: Comparar la frecuencia de trastornos metabólicos en pacientes con urolitiasis oxalocálcica (grupo con lito), con la observada en pacientes afectados por cólico renal pero sin evidencia objetiva de piedras (grupo sin lito). MATERIAL Y MÉTODOS: 1- PACIENTES:

	N	EDAD	F/M	ANT. FAM.
CON LITO	155	$43,7 \pm 14,6$	69/86	42%
SIN LITO*	100	$42,0 \pm 14,0$	64/36	20%

\*16% habían tenido hematuria macroscópica 65% un sólo episodio de cólico 20% dos episodios 5% tres o más episodios 2-En los pacientes con lito se había recuperado por lo menos un cálculo eliminado espontáneamente u obtenido por procedimientos endourológicos o quirúrgicos, y se habría documentado su composición química por análisis semicuantitativo. En los pacientes sin lito se había descartado la presencia de piedras por medio de pielograma excretor y ecografía del árbol urinario. Todos los pacientes tenían función renal normal (creatininemia menor 1.5 mg/dl) y urocultivo negativo al momento del cólico. Conclusión: Los pacientes con cólico renal, con o sin hematuria, pero sin hallazgo de piedras urinarias, presentan con frecuencia alteraciones metabólicas generalmente asociadas a la nefrolitiasis oxalocálcica. Se justifica en ellos la intervención mediante medidas higiénico-dietéticas y/o farmacológicas, para prevenir la recurrencia.

2002

ALTERACIONES EN PARÁMETROS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL DE LA CIUDAD DE SAN LUIS. G. Orellano Elorza, M.E. Elorza, O. Orellano. Laboratorio Orellano-Elorza. San Luis. Argentina.

Introducción: La litiasis renal es una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre. Esta afección se caracteriza por una profunda morbilidad y una repercusión social importante. Existe un alto porcentaje de pacientes con alta probabilidad de recurrencia. Esta recidiva se puede evitar y para ello necesitamos comprender mejor la patogenia de la litiasis e instaurar la terapia adecuada. Para ello es necesario identificar de la forma más eficiente y económica posible las anomalías metabólicas y factores alimentarios, genéticos, ambientales, etc., que puedan afectarla de tal modo de poder ofrecerle al paciente una solución racional y efectiva a su problema. Objetivos: Clasificar las alteraciones más frecuentes en los parámetros de laboratorio de pacientes con litiasis renal residentes en la ciudad capital de San Luis. Población: se estudiaron 100 pacientes (Hombres 62, Mujeres 38) que refirieron haber tenido cólicos renales o evidenciaron litiasis renal por estudios ecográficos. Edad promedio total 47 años (rango 18 – 84). Los sujetos fueron sometidos a una dieta hipocálcica - hiposódica durante 7 días con el aporte de 1000 mg de calcio por día. Luego de la semana de dieta se indicó recolectar: orina de 24 hs, orina de 2 hs en ayunas previa hidratación y porción media urinaria para la realización de urocultivo, todas en días sucesivos. Además se extrajo una muestra de sangre en ayunas. Metodología: Se realizaron determinaciones de: calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina, magnesio, úrico, urea mediante un autoanalizador Express Plus 550 Ciba Corning sometido a controles de calidad interno (Wiener y BioRad) y externo (PEEC – Fundación

Bioquímica Argentina, Matrícula D0001); Acido Cítrico por un método enzimático (Boheringer); Acido Oxálico por un método enzimático (Sigma); Parathormona intacta por IRMA (DSL); Sodio y Potasio: por fotometría de llama. Resultados porcentuales de las distintas alteraciones:

ALTERACION	%TOTAL	% H	% M	CRITERIOS
HIPERCALCIURIA (H.C)	67	58	82	H: > 300 M: > 250 mg/24hs.
H.C. MARGINAL	32	29	37	Ca/Creat 24 hs: > 0,14 y Ca 24hs Normal
H.C DEF. ABSORTIVA	17	14	21	Ca/Creat 2hs: < 0,11
H.C DEFINIDA RENAL	6	5	8	Ca/Creat 2 hs: > 0,11 PTH ↑
H.C DE AYUNAS	12	10	16	Ca/Creat 2 hs: > 0,11 PTH N
HIPERURICEMIA	45	60	21	H: > 6,0 M: > 5,0 mg/dl
HIPERURICOSURIA	34	39	26	H: > 800 M: > 700 mg/24 hs ó Urico/Creat 24 hs : > 0,45
HIPERNATRIURIA	51	60	37	> 150 mmol/24 hs
HIPERFOSFATURIA	7	10	3	> 1100 mg/24 hs
HIPEROXALURIA	13	11	16	> 45 mg/24 hs
PTH AUMENTADA	8	5	13	> 55,0 pg/ml
HIPOMAGNESURIA	21	18	26	< 70 mg/24 hs
HIPOCITRATURIA	45	45	45	< 350 mg/24 hs
DIURESIS DISMINUIDA	57	53	63	< 2000 ml/24 hs
CISTINURIA	0	0	0	>100 mg/24hs.
PACIENTES TOTAL	100	62	38	

La hipercalcemia en mujeres, la hipercalcemia e hiperuricemia en hombres y la hipocitraturia en ambos grupos son las principales causas de litiasis en la ciudad de San Luis. Las alteraciones combinadas de uno o más parámetros son comunes en este medio. Conclusiones: Este estudio trata de establecer las alteraciones de laboratorio mas frecuentes de litiasis en la región.

## VITAMINA D

### [Volver a índice](#)

1986

NIVELES SÉRICOS DE 25(OH)D EN LA POBLACIÓN NORMAL DE BUENOS AIRES. M. Ladizesky, B. Oliveri, C. Mautalén. Unidad de Osteopatías y Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Los niveles plasmáticos de 25(OH)D son representativos del nivel endógeno de Vit. D, proviniendo de la síntesis en la piel durante la exposición a los rayos solares y en menor medida del aporte exógeno. Se ha desarrollado una metodología para la medición de 25(OH)D plasmático que consta de: A) Una primera extracción de los esteroides del suero y una posterior purificación del 25(OH)D por elución en columnas de Sephadex LH20. B) Cuantificación por ensayo de competición proteica utilizando citosol renal de rata normal (provisto por la Dra. Miravet, Unidad 18, INSERM). Las primeras determinaciones de 25(OH)D sérico en sujetos normales y en diferentes patologías en nuestro medio mostraron los siguientes resultados: normales (30):(Pr±IES) 21 ± 2 (rango 5 a 42 ng/ml). Pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (6): 10 ± 1 (rango 6 a 13 ng/ml) (p ≤ 0.02 comparado con los normales). Pacientes en tratamiento con Vit. D (2): 85 ± 7 (rango 78 a 91 ng/ml). Se observa que los valores normales son similares a los obtenidos en USA (24 ng/ml) mientras que los países del Norte europeo, con una menor exposición al sol, presentan niveles séricos de 25(OH)D de aproximadamente la mitad (11 a 13 ng/ml) de los obtenidos en nuestro medio.

1989

NIVELES SÉRICOS DE 1,25 (OH)<sub>2</sub> D EN NIÑOS SANOS DE USHUAIA TUCUMÁN Y BUENOS AIRES. M. Ladizesky, B. Oliveri, J. Somoza, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas y Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Recientemente se ha encontrado en nuestro laboratorio que los niveles séricos invernales de 25 (OH) D en niños sanos de Ushuaia están significativamente disminuidos con los valores que presentan poblaciones similares de Buenos Aires y Tucumán. El 52% de los niños de Ushuaia mostró 25 (OH) D sérico inferior a 8 ng/ml (nivel por debajo del cual existe riesgo de desarrollo de raquitismo), mientras en Buenos Aires y Tucumán esta proporción fue de 12% y 0% respectivamente. Considerando que el 25 (OH) D es el sustrato a partir del cual se sintetiza en riñón bajo regulación endócrina el 1,25 (OH)<sub>2</sub> D; hemos considerado de interés establecer y comparar los niveles circulantes de este metabolito en las 3 poblaciones mencionadas. Las determinaciones de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D se efectuaron utilizando una metodología que consta de una separación diferencial del metabolito y una posterior cuantificación por ensayo de competición proteica utilizando una proteína receptora extraída a partir de mucosa intestinal de pollo. Se seleccionaron 38 niños sanos de (x±ES) 7.6±0.3 años de edad que presentaban los siguientes niveles séricos de 25 (OH) D; Buenos Aires: 25,5± 1,9 ng/ml (11) ; Tucumán: 18.1± 2.5 ng/ml (7); Ushuaia: 7.4±1.0 ng/ml (20). El 1,25 (OH)<sub>2</sub> D circulante no presentó diferencias significativas en las 3 poblaciones: 48.2±5.2, 53.3±4.4, 46.0±2.7 pg/ml respectivamente, manteniéndose dentro de los valores normales establecidos para la edad (49.4 ± 6.4 pg/ml). Sin embargo, en Ushuaia los niños con niveles de 25 (OH) D inferiores a 8 ng/ml

mostraron 1,25 (OH)<sub>2</sub> D significativamente disminuido respecto al grupo con 25(OH) D superior a este valor: 42.4±3.3 pg/ml (14) vs 54.2±26 pg/ml (6) respectivamente, p<0.02. Los resultados muestran que 1) A pesar de la significativa disminución del 25 (OH) D circulante en Ushuaia los niveles séricos de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D se mantienen dentro del rango normal debido a la regulación endócrina de su síntesis. 2) Sin embargo un déficit significativo de sustrato puede disminuir la síntesis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D sugiriendo que esta población podría depender de la ingesta de Vit D para compensar el déficit de síntesis endógena de la misma que ocurriría durante un largo período del año.

1990

NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D (25-OH-D), 1,25 DIHIDROXIVITAMINA D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) Y HORMONA PARATIROIDEA (PTH) EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE USHUAIA. SUS CAMBIOS ESTACIONALES. M.B. Oliveri, M. Ladizesky, L. Martínez, A. Alonso, J. Somoza, C.A. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas.

Estudios previos mostraron que al final del invierno los niños sanos de Ushuaia (55°S) presentan niveles circulantes disminuidos de 25OHD (x ± 1 ES): 9.3 ± 0.64 ng/ml. Fue nuestro objetivo establecer si emitían variaciones estacionales (invierno-verano) de los niveles 25OHD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D y PTH en los niños de Ushuaia. Se estudió una población de niños (n= 37) clínicamente sanos de edad promedio (x ± 1 DS) 8.1 ± 2.7 años al final del invierno (septiembre 1989) y al final del verano (marzo 1990). Las concentraciones séricas de calcio, fosfatasa alcalina y 1,25 (OH)<sub>2</sub>D fueron similares en ambas estaciones del año. Los niveles circulantes de 25 (OH)D mostraron un incremento estadísticamente significativo en verano (18.5 ± 7.12 ng/ml) comparados con los de invierno (9.8 ± 3.98 ng/ml) (p < 0.001). Asimismo la concentración de PTH fue mayor en invierno (54.33 ± 31.21 pg/ml) que en verano (45.94 ± 28.27 pg/ml) (p < 0.02). Las horas promedio de brillo solar en verano (5.5 hs/día) fueron mayores que en invierno (2 hs/día) al igual que la temperatura. Conclusiones: 1) Los valores de 25OHD al final del verano fueron significativamente superiores que en invierno, probablemente debido a una mayor temperatura, número de horas de brillo solar y espectro de radiación ultravioleta en el mismo. 2) Los niveles aumentados de PTH durante el invierno indicarían una mayor secreción hormonal para compensar la deficiente producción de vitamina D.

1991

DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS Y NEONATOS DE USHUAIA. A. Alonso, M.B. Oliveri, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

El estado nutricional de vitamina D del recién nacido depende de los niveles de 25 OH Vitamina D (25OHD) de la madre. Su disminución aumenta la incidencia de hipocalcemia y raquitismo temprano en el neonato. Dada la alta incidencia de raquitismo en el Sur de nuestro país se estudiaron en la ciudad de Ushuaia (55°S) durante el mes de septiembre los niveles séricos de 25OHD, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina de 16 mujeres en el postparto inmediato con una edad promedio de 26.4±5.2 años y un tiempo de residencia en el lugar de 1 a 31 años; y de sangre de cordón de 20 neonatos. Los resultados obtenidos fueron: - Sangre materna: calcio: 8.7±0.8 mg%; fósforo: 3.6±1.0 mg%; fosfatasa alcalina: 29±12UKA; 25OHD: 6.3±4.8 ng/ml. Sangre de cordón: calcio: 10.4±0.8 mg%; fósforo: 4.6±0.8 mg%; fosfatasa alcalina: 16±7UKA y 25OHD: 4.0±2.7 ng/ml. Los valores promedio de 25OHD tanto de madres como neonatos se encuentran por debajo de los niveles de riesgo de raquitismo carencial (8ng/ml). Conclusión: Las embarazadas y los neonatos de Ushuaia presentan niveles de 25OHD de riesgo para desarrollar osteomalacia, raquitismo e hipocalcemia neonatal. Los resultados sugieren que se deben adoptar medidas preventivas mediante la administración de vitamina D en las mujeres de Ushuaia durante su embarazo y en recién nacidos en invierno.

1992

NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D EN HOMBRES SANOS DURANTE LA CAMPAÑA ANTÁRTICA. B. Oliveri, L. Bustamante, V. Gómez García, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires e Instituto Antártico Argentino.

Se evaluaron los cambios de los niveles de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en 19 hombres que vivieron un año en la Antártida en las Bases San Martín (68°S) y Belgrano II (78°S). Los individuos (X ± DS) (edad ±31.9 ± 4.0 años) dejaron Buenos Aires (34°S) en enero de 1990 y llegaron a las bases antárticas al final de enero (Belgrano II) y mediados de marzo (San Martín). Se les extrajo sangre en ayunas cada 2 meses desde marzo de 1990 a enero de 1991 para determinar niveles séricos de calcio, fosfatasa alcalina y 25OHD. Resultados: Los niveles de calcio no variaron significativamente a través del año. Los niveles de fosfatasa alcalina fueron similares al principio y final de la campaña, 13 ± 3.2 UKA/dl y 12.2 ± 4.0 UKA/dl pero fueron significativamente menores en otoño e invierno (10.1 ± 2.5 y 10.2 ± 3.4 respectivamente) (p < 0.05). Los niveles de 25OHD (ng/ml) fueron los siguientes:

Base Gral. Belgrano					
meses	3	5	7	9	11
(n=10)	18.7±7.4	13.9±4.4***	10.0±4.3***	11.2±3.5**	12.8±6.0**
Base Gral. San Martín					
	3	6	8	10	1
(n=7)	23.0±5.4	13.0±6.0*	13.0±4.0**	13.2±5.7***	11.7±2.6***
(n=2)	22.0±4.2	15.5±7.8	11.0±0	18.0±8.5	37.5±12.0

\* p<0.05 \*\*p<0.02 \*\*\*p<0.005 comparada con marzo.

Conclusiones: Los niveles séricos de 25(OH)D disminuyeron significativamente al 50% del nivel basal y no se incrementaron incluso al comienzo del verano (excepto 2 hombres en San Martín con muchas horas de actividad al



aire libre). Futuros estudios deberán establecer el efecto de estos cambios sobre las hormonas reguladoras del metabolismo mineral y sobre la densidad mineral ósea.

ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS Y NEONATOS DE BUENOS AIRES. M.B. Oliveri, A. Alonso, H. Velázquez, J.E. Urnan, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. División Obstetricia y División Neonatología, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

El estado nutricional de vitamina D del recién nacido depende de los niveles de 25 hidroxivitamina D (25OHD) de la madre. Su disminución aumenta la incidencia de raquitismo temprano e hipocalcemia tardía. Se estudiaron en la ciudad de Buenos Aires, en el mes de agosto y septiembre, los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina (FA) y 25OHD en 21 mujeres en el postparto inmediato, de 26.4±5.4 años de edad y un tiempo de residencia de 17.9±10.0 años y sus 21 neonatos (sangre de cordón) de edad gestacional 39.1±1.3 semanas de amenorrea y peso adecuado para edad gestacional (PAEG).

Resultado:

	Cas (mg/dl)	Ps (mg/dl)	FA (UKA/dl)	25OHD (ng/ml)
madres	9.2±0.4	4.1±0.7	32.2±14.4	14.4± 8.7
bebés	10.6±0.6**	4.9±0.6**	17.6± 5.8**	11.3± 6.0*

\*p<0.05 \*\*p<0.001 comparado con las madres.

Los niveles de 25OHD de los bebés y madres se correlacionaron positivamente ( $r = +0.67$   $p < 0.01$ ) siendo menores de 8ng/ml (nivel de riesgo para raquitismo y osteomalacia carencial) en el 24% de las madres y 22% de los neonatos. Conclusiones: 1) En Buenos Aires al final del invierno el estado nutricional de vitamina D es adecuado en la mayoría de las embarazadas y neonatos y se correlaciona entre sí. 2) Aproximadamente el 20% tiene niveles de riesgo, sugiriendo investigar los factores que puedan provocar dicha disminución durante el embarazo. 3) Los niveles de calcemia y fosfatemia son mayores en sangre de cordón y los de 25(OH)D y FA menores comparados con los maternos.

1993

PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN USHUAIA. M.B. Oliveri, H. Cassinelli, M. Ayala, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas; Hospital Regional de Ushuaia.

La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de raquitismo carencial en los niños. Estudios previos en Ushuaia (55° S) demostraron que el 47 % de la población infantil tiene niveles disminuidos de 25hidroxivitamina D (25(OH)D) (8ng/ml) al final del invierno, siendo adecuados al final del verano. Para prevenir la deficiencia de vitamina D se implementó un plan de administración de una dosis única de 150000 UI de vitamina D2 a un grupo de 79 niños residentes en Ushuaia de edad 8.6 ± 1.4 años (X ± IDS). Se evaluó basalmente, a las 6 semanas y a los 5 meses postdosis (fines del invierno) los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25(OH)D y hormona paratiroidea (PTH) y el cociente calciuria/creatininuria en orina de 2 hs (CaU/CreatU).

	Ca s mg/dl	Ps mg/dl	FA UKA/dl	25(OH)D ng/ml	PTH pg/ml	CaU/CreatU mg/mg
BASAL	9.7±0.5	5.6±0.7	29±8	18.9±10.7	45.9±14.2	0.09±0.07
6 SEM°	9.6±0.6	5.6±0.6	28±7	26.7±13.8*	50.0±15.4**	0.09±0.06
% MES°	9.4±0.5***	5.4±0.6	30±7	17.2±9.2	50.9±14.1**	0.07±0.05**

°=post 150000 UI VIT D2

\*=p<0.006

\*\*=p<0.04

\*\*\*=p<0.02

Con la administración de 150000 UI de vit D2 se obtuvieron niveles séricos de 25(OH)D al final del invierno similares a los del principio del otoño y significativamente mayores a los del año anterior sin vitamina D (9.8±3.8ng/ml) ( $p < 0.001$ ). Los niveles de PTH fueron mayores al final del invierno pero el incremento fue menor que sin vit.D. Los niveles de calcemia y CaU/creatU fueron menores a los 5 meses post dosis. No se observó hipercalcemia ni hipercalcinuria. Conclusión: la dosis de 150000 UI de vit D2 mantuvo los niveles séricos adecuados de 25(OH)D sin presentar hipercalcemia ni hipercalcinuria.

CALCIDIOL Y OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. D. Salica, L. Miravet, A. Groulet, J. Guéris, D. Kuntz. Service de Rhumatologie et Laboratoire de Radioimmunologie. Hôpital Lariboisière. Paris Francia.

Se estudiaron los niveles séricos de calcidiol (medido por radiocompetición utilizando proteína citosólica renal de rata como ligante, valor normal: 10 a 30 ng/ml) en 46 pacientes, conformando los siguientes grupos:

a) 23 pacientes con osteoporosis postmenopáusica (OPPM) de 45 a 65 años de edad, con fractura vertebral, función renal normal, sin otras enfermedades y sin tratamiento alguno. b) 10 pacientes con osteopenia postmenopáusica (OPEN), sin fracturas, con Densidad Mineral Lumbar, DEXA, (DML) Z-score inferior a 1 sd. de los sujetos normales, seleccionadas con los mismos criterios y edades. c) 13 mujeres controles (PMN), con DML normal y seleccionados según los mismos criterios. La media de la tasa de calcidiol sérica no es diferente en los 3 grupos (16,2 ± 12,7 ng/ml en OPPM; 15,2 ± 9 ng/ml en OPEN y 18,4 ± 12,5 ng/ml en PMN). Sin embargo existe más frecuentemente una deficiencia subclínica de vitamina D (<10 ng/ml) en los pacientes con osteoporosis y osteopenia que los controles (48% en OPPM; 50% en OPEN y 15% en PMN). Los resultados encontrados en los controles están de acuerdo con los obtenidos precedentemente en los adultos sanos de Francia, los que revelan que un 20% de las mujeres tienen una tasa de calcidiol sérico inferior a 10 ng/ml (ESVITAF- Lemoine, A., Nut & Med. 30/1/86).

1994

DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ANCIANOS INSTITUCIONALIZADOS, HABITANTES DEL CONURBANO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. L. Plantalech, P. Knoblovitz, M. Balzaretto, P. Fainstein Day, E. Cambiasso, G. Fromm, R. Gutman. I. Fainstein. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Instituto Rocca -San Justo-Hospital Italiano de Buenos Aires.

Diferentes trabajos comprueban que la deficiencia de Vitamina D (Vit D) en los ancianos favorece la pérdida de masa ósea. La mayoría de los estudios fueron realizadas en zonas de baja radiación solar. Con el objetivo de establecer los niveles circulantes de Vit D en nuestro medio y su interrelación con el metabolismo óseo, se estudiaron 34 varones y 7 mujeres, a fines de verano. Estas sujetos, sanos, institucionalizados, de edad x: 80.5 rango 69-99 años, no recibían ninguna medicación que alterara el metabolismo óseo o de la Vit D. Se determinó: 1- Calcemia 2- PTH, IGF 1. 3- Niveles de VIT D (dosaje sérico de 25OHD) 5-Densitometría a rayos X -DMO- de tejido óseo cortical -E- y esponjoso -E-, en fémur proximal -FP- y radio -R-

RESULTADOS: Se comprobó: 1- Niveles séricos descendidos de 25OHD el 60% de la población, el 34.2% con valores < 10ng/ml.

2-Hiperparatiroidismo secundario asociado. 3- Valores disminuidos de IGF-1 y normales bajos de calcemia.

25OHD ng/ml	PTH pg/ml	Calcemia mg%	IGF-1 ng/ml
17.45 + 10.78	163.2 + 161	8.55 + 0.39	0.57 + 0.29-

4- 25OHD correlaciona:

# = Z score % J

DMO C FP#	DMO C(33%) R#	DMO E(UD) R#	IGF -1	Edad	PTH
r: 0.49	r: 0.58	r: 0.51	r: 0.47	r: -0.39	r: -0.40
p<0.03	p<0.002	p<0.006	p<0.01	p<0.05	p<0.03
n:29	n:27	n:27	n:31	n:29	n:30

CONCLUSIONES: A- Verificamos en ancianos de Buenos Aires, (34° latitud S), deficiencia nutricional de Vit D, probablemente adscripta a la menor producción epidérmica de sus precursores y/o a los hábitos de poca exposición solar que tiene esta población. Descenso asociado con la edad. La correlación positiva de 25OHD con la DMO C y E jerarquiza su importancia en la conservación de la masa ósea, mientras que el hiperparatiroidismo desencadenado por su déficit, incrementa la pérdida. B- la interrelación positiva de 25OHD e IGF -1 sugiere una posible acción anabólica ósea conjunta, y es motivo de nuevos estudios.

TRANSPLANTE RENAL: RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE 1,25(OH)<sub>2</sub>D Y DE 25(OH)D. M. Ladizesky, O. López Blanco, S. Zeni, C. Mautalen, P. Castellanos. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA y Servicio de Nefrología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires.

El estudio de los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en pacientes con transplante renal (TR) exitoso ha mostrado resultados contradictorios. El objetivo de este trabajo fue estudiar la diferente capacidad de sujetos transplantados para restablecer la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ocho pacientes adultos con TR exitoso fueron divididos en los grupos I y II, de 4 sujetos cada uno, de acuerdo a incremento o falta del mismo en el 1,25(OH)<sub>2</sub> sérico respectivamente después del TR. Se tomaron muestras de suero a diferentes tiempos pre y post RT. Las concentraciones circulantes de 1,25(OH)<sub>2</sub>D para el grupo I fueron (X ± ES, pg/ml): pre RT 25.9 ± 2.2, post RT: entre 0 - 10 días 39.7 ± 6.0 p < 0.05; 11 - 30 días 36.1 ± 4.8 p < 0.05; 31 - 60 días 114.0 ± 18.2 p < 0.001 y 61-90 días, 56.8 ± 14.2, p < 0.05. Para el grupo II, los valores pre RT fueron 24.9 ± 9.3 y no se modificaron significativamente durante 90 días post RT. Además, entre 10 y 90 días después del TR los valores fueron menores en el grupo II comparados con el grupo I (p<0.02). Los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérico (ng/ml) antes del TR fueron: En el grupo I 35.6 ± 4.2 y en el grupo II 14,3 ± 2.1, p < 0.001. Después de TR el grupo I mostró una disminución en el 25(OH)D sérico comparado con valores pre RT: 10 - 30 días 17.3 ± 6.4, p < 0.05; 60 -90 días 13 ± 3.8, p < 0.001. Los pacientes del grupo II no mostraron este descenso. En todos los pacientes las concentraciones séricas de creatinina, PTH, BGP y fósforo disminuyeron partiendo de valores altos a niveles cercanos al normal dentro de los 90 días post TR (p < 0.005). En síntesis, sería necesario la presencia de niveles circulantes adecuados de 25(OH)D como un factor necesario para incrementar la síntesis renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D después de TR. La consumición del 25(OH)D sérico es evidente cuando ocurre esta síntesis.

1997

EL DÉFICIT DE VITAMINA D EN USHUAIA NO TIENE INFLUENCIA SOBRE EL PICO DE MASA ÓSEA. M.B. Oliveri, A. Wittich, A. Kizlansky, A. Chaperon, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA y Hospital Regional de Ushuaia.

El pico de masa ósea (PMO) conseguido durante la adolescencia temprana es un factor importante para prevenir el riesgo de osteoporosis en el futuro. Diversos factores del medio ambiente pueden tener influencia sobre dicho PMO. Estudios previos en Ushuaia (latitud 55° S), mostraron que la radiación ultravioleta era insignificante en otoño e invierno y que aproximadamente la mitad de la población estudiada presentaba valores muy bajos de 25-hidroxi-vitamina D (< 8 ng/ml) en invierno y niveles séricos relativamente elevados de PTH. El propósito del estudio fue evaluar la posible influencia del déficit de vitamina D sobre el PMO en jóvenes (r= 18-30 años de edad) de Ushuaia (n= 68 mujeres, 49 hombres). Se estudio también una población similar (n= 72 mujeres, 59 hombres) en Buenos Aires (latitud 34° S), un área que recibe adecuada luz ultravioleta (UV) durante todo el año. Se determinó el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) del radio distal (Rd) y ultradistal (Rud), mediante un densitómetro Osteometer DTX 100. Las características antropométricas y los valores de la masa ósea se observan en la siguiente tabla (x ± 1DS):

	HOMBRES USHUAIA	HOMBRES B. AIRES	MUJERES USHUAIA	MUJERES B. AIRES
Edad (Años)	22.1 ± 3.8	23.2 ± 3.2	22.8 ± 3.6	23.2 ± 3.6
Talla (cm)	170 ± 6.2 *	176.1 ± 6.2	157.0 ± 6.0*	163.9 ± 6.0

Peso (Kg)	70.3 ± 13.1	72.7 ± 9.6	57.3 ± 8.5	55.5 6.7
CMO Rd	4.44 ± 0.45	4.26 ± 0.56	3.22 ± 0.38	3.11 0.35
DMO Rd	0.58 ± 0.04	0.56 ± 0.05	0.48 ± 0.04	0.48 0.04
CMO Rud	2.58 ± 0.49	2.68 ± 0.68	1.73 ± 0.41	1.77 0.36
DMO Rud	0.52 ± 0,05	0.50 ± 0.06	0.40 ± 0.05	0.39 0.05

\*p<0.01

El CMO y la DMO de hombres y mujeres de ambas ciudades fue similar. Todas las demás variantes fueron similares. Se está evaluando la actividad física y el consumo cálcico y calórico. Conclusiones: Los niveles muy bajos del 25OHD y elevados de PTH no afectaron el logro de un la PMO periférica normal. El efecto del déficit de vitamina D sobre la talla debería ser evaluado.

1998

ESTADO VITAMINICO D EN ADOLESCENTES DE RIO GALLEGOS, PROVINCIA DE SANTA CRUZ. C. Tau, V. Álvarez, B. Rossi, G. Salazar, J. Lerena. Laboratorio de Metabolismo Cálcico, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires y Departamento Materno Infantil y Laboratorio Hospital Regional de Rio Gallegos, Pcia de Santa Cruz.

Introducción: La vitamina D es indispensable para el crecimiento y desarrollo esquelético. Estudios realizados en Europa (48° LN), demuestran deficiencia de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en adolescentes después del invierno, al contrario de países a 52° LN en los que el suplemento vitamínico en los lácteos esta institucionalizado. En nuestro país, los lácteos están fortificados con vitamina D desde hace unos años y no hay información del estado vitamínico D en adolescentes a similar Latitud Sur respecto al Ecuador. El objetivo de este trabajo fue estudiar el estado vitamínico D estacional en adolescentes de Rio Gallegos (52° LS), provincia de Santa Cruz para posteriormente determinar la necesidad de profilaxis y/o tratamiento. Métodos: Hemos analizado 21 adolescentes (3♀ y 13♂) de promedio de edad 12.9 ± 2.3 (DS) después del invierno (nov. 1997) y 25 adolescentes (12♀ y 13♂) de promedio de edad 13.4 ± 2.0 (DS) después del verano (abril 1998). En cada sujeto se realizaron mediciones de peso y talla, Tanner y una encuesta para valorar la ingesta de calcio por la alimentación. La talla es expresada en Z-Score. Una extracción de sangre fue realizada en cada adolescente para medir Ca, P, FAL (normal<500 UI/L) por métodos standards de laboratorio. Las mediciones de 25 OH D se realizaron por competición proteica (normal 8 a 35 ng/ml en invierno y 10 a 40 ng/ml en verano). Resultados: La ingesta de Calcio fue mayor en invierno que en verano (829 +210 vs. 697 ± 105, p<0.01). La X±DS de la talla era similar en el grupo de invierno (-0.38±1.38) y de verano (0.01±1.14). La X±DS de calcemia fue similar en invierno y verano (9.3±0.64 vs. 9.2±1.0 mg/dl). Se detectó hipocalcemia en 2 jóvenes durante el período de invierno (7.9 y 8.2 mg/dl) y en 9 durante el verano (8.1 ±0.17). La X±DS de P oscilaba en los valores normales para la edad (4.8 ± 1.0 vs. 5.2 ± 0.9 mg/dl) así como las FAL: 373 ±145 en invierno y 330±147 durante el verano. Los valores de 25OHD fueron normales en las dos estaciones y los promedios fueron similares: 23.6 ± 5.9 y de 24.3 ± 7.7 ng/ml respectivamente. No se halló relación entre 25OHD y Tanner. Conclusión: No se halló deficiencia ni diferencia estacional de las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D en adolescentes durante los periodos invernal y estival en Rio Gallegos, provincia de Santa Cruz.

1999

HIPOVITAMINOSIS D EN JÓVENES Y ANCIANOS AMBULATORIOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. M.F. Russo Picasso, A. Furci. R. Jauregui, L. Camera, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires; Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires; Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en ancianos no institucionalizados y jóvenes sanos de ambos sexos, y su repercusión en el metabolismo mineral y densidad mineral ósea (DMO). MATERIALES Y MÉTODOS Reclutamos 49 ancianos (X ± DSM) (71.9 ± 8.1; rango 64 a 79 años), autoválidos, de ambos sexos (37 mujeres), no institucionalizados y que no estuvieran recibiendo medicación que afectara el metabolismo óseo. En el grupo de jóvenes incluimos 44 adultos jóvenes sanos (29.8 ± 6.61; rango 21 a 49 años) de ambos sexos (26 mujeres), igualmente libres de medicación. Las mujeres jóvenes eran premenopáusicas y eumenorreicas. Desde fines de junio a septiembre de 1998 realizamos DMO de cuello femoral, trocánter y radio con DEXA (Lunar DPX ) y medimos niveles de parathormona mediomolecular (PTH) (valor normal 20 -100 pg/mL), 25 hidroxivitamina D (25OHD), 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 D), estradiol (E2), parámetros de formación y resorción ósea. Todos los resultados están expresados en X ± DSM. Una p< 0.05 fue considerada significativa. RESULTADOS: Los niveles de 25OHD fueron similares en jóvenes (17.1 ± 8.1 ng/mL) y ancianos (17.3 ± 7.5 ng/mL.), al igual que los de 1,25D (40.4 ±30.1 y 37.6±17.9 pg/mL respectivamente). Los niveles de PTH fueron significativamente más altos en los sujetos añosos (75.2 ± 43.2 pg/mL) que en los jóvenes (38.3 ± 19.9 pg/mL) (p< 0.0001), mientras que los niveles de E2 fueron mayores en los jóvenes (80.7 ±78.1 vs. 30.2 ±9.1 ng/mL; p< 0.0001). Solamente los ancianos desarrollaron hiperparatiroidismo secundario (28.6%). Los niveles de PTH estuvieron determinados por la edad, los niveles de 25OHD, creatinina plasmática y albuminemia en un modelo de regresión múltiple (F 15.1; p<0.0001), y en los ancianos correlacionaron con la 25OHD, y con la creatinina plasmática (F12.8; p<0.0001). CONCLUSIONES: Los ancianos no institucionalizados y los jóvenes adultos de Buenos Aires tienen semejantes niveles de 25OHD. Se encontró hiperparatiroidismo secundario solamente en los sujetos añosos, que estaría determinando los niveles de 25OHD y la función renal. Se requieren estudios en un número mayor de sujetos que determinen el impacto de la exposición solar, la variación estacional de los niveles de 25OHD y la ingesta de calcio en las diferencias de niveles de PTH entre jóvenes y ancianos.

VARIACIONES ESTACIONALES DE 25OH VITAMINA D EN JÓVENES Y ANCIANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. J. Fassi, A. Furci, M.F. Russo Picasso, M. Glerean, L. Camera, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

OBJETIVOS: Evaluar los niveles de 25OHvitamina D (25OHD) y establecer la prevalencia de hipovitaminosis en invierno (INV) y en verano (VER), en jóvenes (J) y ancianos (A) no institucionalizados en la ciudad de Buenos Aires. POBLACIÓN Y MÉTODOS: Se estudiaron en INV (junio a setiembre) 49 A (37 mujeres) y 44 J (26 mujeres) y en VER (diciembre a abril) 34 A (25 mujeres) y 32 J (30 mujeres). Edades  $X 71.8 \pm 8.1$  y  $29.8 \pm 6.5$  años respectivamente, libres de medicación que afecte el metabolismo óseo. Se dosó en sangre: 25 OHD, PTH mediomolecular (vn 20-100 pg/ml). Calcemia, Fosfatasa Alcalina (FAL) (vn: <a 190 UI/l), Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente (TRAP) (vn: 1.8 - 4.4 UI/l) se subdividió a los pacientes según 25OHD por criterio de McKenna (Osteop. Int.: 1998: supl.: 8:3). RESULTADOS: Se expresan como  $X \pm DSM$ . Tabla 1

	ANCIANOS			JÓVENES			p A-J	
	INV	VER	p	INV	VER	p	INV	VER
25OHD ng/ml	17.3±7.5	28.6±10.1	0.001	17.1± 8.1	32.5± 12.8	0.001	ns	ns
PTH pg/ml	75.2± 43.2	63.6± 34.8	ns	37.6± 17.9	28.9±18.7	ns	0.001	0.001
FAL UI/l	134.7±34.3	101.3± 131	0.001	96.2± 21.1	84± 27	0.05	0.001	0.007
TRAP UI/l	3.9±0.72	2.7 ±0.84	0.001	3.2± 0.9	2.5± 0.6	0.001	0.001	ns

Se observó Hiperparatiroidismo secundario en el 30,6% de los A en invierno, y en 20,5 en verano, pero en ningún J. Tabla 2

25OHD	ANCIANOS		JÓVENES	
	Invierno	Verano	Invierno	Verano
Deseable>40ng/ml	2%	20.5%	2.3%	28.1%
Hipovitaminosis:40-20ng/ml	36.7%	64.8%	27.3%	56.2%
Insuficiencia: 20-10 ng/ml	51%	14.7%	54.5%	15.6%
Déficit:<10ng/ml	14.2%	0	15.9%	0%

CONCLUSIONES: Se verifica una alta prevalencia de hipovitaminosis D en verano e insuficiencia en invierno, similar en ambos grupos. Se observó un incremento de la remodelación ósea en INV, más acentuada en ancianos, pero sin cambios significativos de PTH. Los ancianos presentaron mayores niveles de PTH que los jóvenes, comprobándose hiperparatiroidismo 2rio. Se postula que el estilo de vida y hábitat de las grandes urbes condicionarían estas observaciones.

NIVELES DE VITAMINA D EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS AMBULATORIAS CON DISMINUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA. M.J. Pozzo, M.P. Lozano Bullrich, P. Pagano, H. Claus-Herrnberg. Servicio de Endocrinología y Metabolismo Mineral. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

La prevalencia de déficit de vitamina D (calcidiol) en la población a tenido interés creciente en los últimos años y ha sido evaluada en nuestro medio en diferentes grupos. El objetivo de nuestro estudio fue determinar los niveles séricos de calcidiol en una muestra de mujeres postmenopáusicas ambulatorias con disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Material y Métodos: Se evaluaron 74 pacientes con osteopenia, osteoporosis y/o disminución de la D.M.O. mayor de lo esperado por edad y por año, con creatinina plasmática, <1,20 mg% y en las que se descartaron fármacos o patologías que afectan el metabolismo fosfocálcico. En todas se midió calcidiol y calcemia total. En 49 se midió PTH intacta (PTHi) y se consideró hiperparatiroidismo secundario un valor  $\geq$  a 65pg/ml. Un subgrupo de 12 pacientes fue evaluado pre y post tratamiento con vitamina D2 oral (20000 a 30000 U/semana) durante 3 meses. Los datos se expresan en medias +/- DS y se aplicaron los tests U de Mann-Widney y Wilcoxon para determinar comparaciones estadísticas. Resultados: La media de edad fue  $74 \pm 8.6$  años (rango 43-82). La media del calcidiol para la población total fue  $21.15 \pm 8.22$  ng/ml y la de PTH  $57.7 \pm 25$  pg/ml. La prevalencia de niveles de calcidiol  $\leq 15$  ng/ml fue de 32.4%. En 16 pacientes la PTH fue  $\geq 65$  pg/ml, siendo la media  $85.6 \pm 18.6$  pg/ml. La media de PTHi en 17 pacientes con calcidiol  $\leq 15$  ng/ml fue  $71.7 \pm 27.7$  pg/ml y en 32 con calcidiol  $> 15$  ng/ml fue  $50 \pm 19.8$  pg/ml ( $p=0.01$ ). El subgrupo de pacientes tratados con vitamina D2, la media de PTHi post tratamiento ( $47.7 \pm 12$  pg/ml) disminuyeron significativamente con respecto a los valores pre tratamiento ( $75.7 \pm 21.5$  pg/ml) ( $p=0.0022$ ). Las medias de calcidiol aumentaron de  $13.37 \pm 3.4$  a  $27.23 \pm 9.8$  ng/ml ( $p=0.005$ ). Conclusiones: Los niveles de calcidiol y prevalencia de déficit son similares a los datos poblacionales de nuestro medio. No obstante la alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario indicaría un mayor compromiso del eje PTH-Vit D en la población estudiada.

ALTA PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN AÑOSA AMBULATORIA CLÍNICAMENTE SANA DE LA ARGENTINA. B. Oliveri, L. Plantalech, A. Bagur, A. Wittich, E. Rovai, E. Pusioli, J. López Giovanelli, G. Ponce, A. Nieva, A. Chaperón, M. Ladizesky, J. Somoza, C. Casco, S. Zeni, M.S. Parisi. Comisión de Investigación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM).

La insuficiencia de vitamina D es común en las poblaciones añosas, fundamentalmente en los ancianos institucionalizados y se asocia con hiperparatiroidismo secundario, aumento de resorción ósea y fracturas osteoporóticas. El objetivo del estudio fue evaluar el estado nutricional de vitamina D en la población ambulatoria clínicamente sana mayor de 65 años de diferentes regiones de la Argentina. Se estudiaron 184 sujetos clínicamente sanos mayores de 65años (123 mujeres y 61 hombres) de 6 ciudades del país (  $27^\circ$  a  $55^\circ$  latitud S) entre el final del invierno y comienzos de primavera (15 de agosto-15 de octubre) en el 2001 y 167 sujetos clínicamente sanos mayores de 65años (112 mujeres y 55 hombres) de la ciudad de Buenos Aires en la misma

época del 2000. Ningún sujeto recibía vitamina D o medicaciones que afectaran el metabolismo mineral. Se midieron los niveles séricos de calcemia (Cas) (VR:8.9-10.4 mg/dl), creatinina (Creas)(VR:0.8-1.3 mg/dl) , Fosfatasa alcalina ósea (FAO)(VR:31-95 UI/l), PTHmm (VR: 20-100 pg/ml) y 25(OH)D. Se excluyeron dos pacientes con hiperparatiroidismo primario y tres con creatinina elevada. Los 346 restantes de  $71 \pm 5.1$  años ( $X \pm DS$ ) se agruparon en tres regiones geográficas: Sur (Bariloche:  $41^{\circ}S-71^{\circ}O$ ; Comodoro Rivadavia:  $45^{\circ}S-67^{\circ}O$ , Ushuaia: $55^{\circ}S-68^{\circ}O$ .); Central (Buenos Aires  $34^{\circ}S-58^{\circ}O$ ; Mendoza: $33^{\circ}S-69^{\circ}O$  ), Norte (Corrientes:  $27^{\circ}S-58^{\circ}O$ ; Tucumán:  $27^{\circ}S-65^{\circ}O$ ). Los resultados de 25(OH)D fueron analizados de acuerdo a la clasificación de MC Kenna (OI 8: S2, 1998): Deficiencia :  $\leq 10$  ng/ml; Insuficiencia :  $>10- <20$  ng/ml y  $\geq 20$  ng/ml. Los niveles de 25(OH)D por región y los porcentajes de la población clasificada por las concentraciones de 25(OH)D se muestran en la siguiente tabla.

Región (n)	25(OH)D(ng/ml)	% $\leq 10$	% $>10- <20$	% $\geq 20$
Norte ( 60)	$20.6 \pm 7.4$	2	50	48
Central(197)	$17.8 \pm 8.0^*$	12	52	36
Sur ( 89)	$14.3 \pm 5.6^{**}$	13	75	12

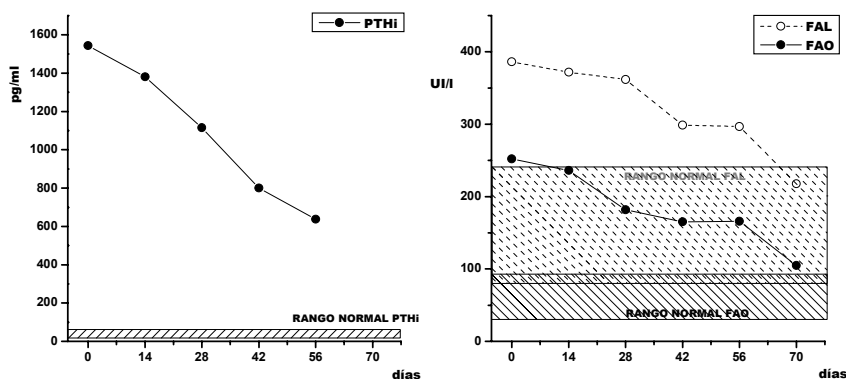
\*\*p<0.0001 vs Norte y Central.\* p< 0.03 vs Norte.

Los niveles de PTH and 25(OH)D estaban inversamente relacionados(  $r=-0.3$ ,  $p<0.001$ ). No había diferencias entre los niveles de Cas ( $9.5 \pm 0.3$ mg/dl), FAO(  $61.0 \pm 19$ UI/l) y Creas ( $0.9 \pm 0.2$ mg/dl) entre las diferentes regiones. Conclusion: El riesgo de insuficiencia de vitamina D aumentó cuanto mayor era la latitud. Su alta prevalencia en la población ambulatoria sana mayor de 65 años sugiere la necesidad de implementar suplementación con vitamina D.

**RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO CON DOXERCALCIFEROL ( $1\alpha$ -HIDROXIVITAMINA  $D_2$ ) EN UN PACIENTE HEMODIALIZADO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO PERSISTENTE POSTPARATIROIDECTOMIA.** M.S. Parisi, B. Oliveri, J. Somoza, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Ha sido reportada la eficacia del Doxercalciferol ( $1\alpha$ -hidroxivitamina  $D_2$  o  $1\alpha D_2$ ) en pacientes hemodializados con moderado a severo hiperparatiroidismo secundario. El  $1\alpha D_2$  produce una reducción de los niveles de parathormona intacta (PTHi), sin embargo este efecto se acompaña con frecuencia de hipercalcemia. Objetivo: evaluar el efecto del tratamiento con  $1\alpha D_2$  sobre los niveles séricos de PTHi, fosfatasa alcalina ósea (FAO), fosfatasa alcalina total (FAL), calcio y fósforo, en un paciente en hemodiálisis con hiperparatiroidismo moderado persistente postparatiroidectomía. Hombre de 42 años de edad. En hemodiálisis desde los 34 años debido a insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía obstructiva por tuberculosis renal. Antecedente de síndrome de compresión medular por la presencia de un tumor pardo localizado en la tercera vértebra lumbar y dos lesiones similares de menor tamaño en los elementos posteriores de D12 y cuerpo vertebral de D10. Se realizó laminectomía y remoción de masa ubicada en L3 en su totalidad y una paratiroidectomía subtotal. Los hallazgos anatomopatológicos de la lesión fueron compatibles con un tumor pardo. Luego de la cirugía el paciente recuperó gradualmente la deambulacion y no presentó dolor. Luego de 20 meses el paciente deambulaba y se encontraba asintomático. Las dos lesiones vertebrales remanentes, evaluadas por RMN, no presentaron progresión. Laboratorio: PTHi: 1544pg/ml (VN: 10-65), FAO: 252UI/l (VN: 31-95), FAL: 386UI/l (VN: 68-240), calcemia: 9.3mg% (VN: 8.9-10.4) y fosfatemia 5.2mg% (VN: 2.5-4.5). Comenzó tratamiento con  $1\alpha D_2$  (30µg/sem, 4 cápsulas de 2.5µg postdiálisis, en tres tomas) y 3-6g/d de carbonato de calcio por vía oral.

Resultados:

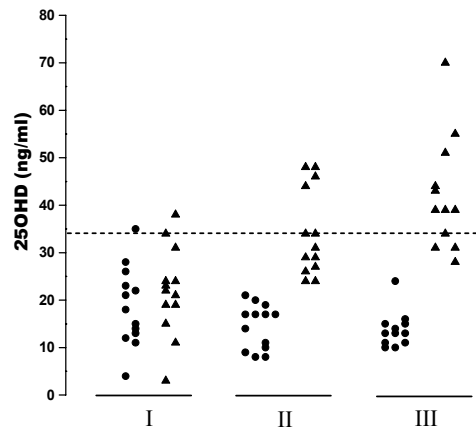


La figura muestra la reducción de los niveles de PTHi (-58.7% con respecto al basal), FAL (-43.5%) y FAI (-58.3%). Durante las 10 semanas de seguimiento los valores de calcio sérico permanecieron dentro del rango de referencia y los niveles de fósforo fueron menores de 5.7mg% (rango: 3.3-5.7). El paciente continúa en tratamiento. El tratamiento con  $1\alpha D_2$  fue eficaz para disminuir los niveles de PTHi y FAO y normalizó los niveles de FAL.

2003

**DOSIS ORAL DE VITAMINA D REQUERIDA PARA ALCANZAR RÁPIDAMENTE NIVELES ADECUADOS 25OHD, EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS.** S.R. Mastaglia, B. Oliveri, M.S. Parisi, A. Cristófarí, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Niveles séricos de 25OHD > 34 ng/ml (86 nmol/l) son requeridos para lograr una absorción óptima intestinal de calcio y obtener un efecto beneficioso en el tratamiento de la osteoporosis (Heaney y col, J Am Coll Nutr 2003 Apr, 22(2):142-6) Objetivo: Establecer la dosis de vitamina D necesaria para alcanzar niveles >34ng/ml Población: Se estudiaron 38 mujeres sanas residentes de la ciudad de Buenos Aires (34° S) con una edad de 62±6 años (X ± DS), BMI: 28±5 Kg/m<sup>2</sup> y un T score de la columna lumbar/cuello femoral de: -2.5±0.9. Protocolo: Grupo 1: 500mg/día de calcio, Grupo 2: 5000 UI/d de vitamina D + 500mg/d de calcio o Grupo 3: 10000UI/d de vitamina D + 500mg/d de calcio. Se determinó basal y mensualmente, durante los tres meses de tratamiento: calcemia, fosfatasa alcalina ósea (FAO), 25OHD, PTHmm, crosslaps sérico (CTX), calciuria y creatinuria en 24 hs. No hubo diferencias significativas en los estudios basales entre los grupos. En el G1, los valores de 25OHD no se modificaron. En el G2 los valores iniciales de 14.5±4.6 ng/ml aumentaron significativamente llegando hasta 34.1±9.0ng/ml (p<0.001 vs basal) 50% >34ng/ml al cabo de los 3 meses. En el G3 los valores aumentaron significativamente de 13.7±3.8ng/ml hasta 42.0±12.0ng/ml (p<0.01 vs basal) 75% > 34 ng/ml a los 3 meses de tratamiento. Una paciente del G2 y una paciente del G 3 presentaron valores de calcio urinario por encima del rango de referencia En la figura se muestran los valores individuales de 25OHD basales y a los tres meses de tratamiento. Sumando los G2 y G 3 se observó una disminución significativa de los niveles de PTHmm de



73.2±50.8 a 56.4±29.1pg/ml (p< 0.05) y de FAO (69.8±23.2 UI/l a 63.4±19.5UI/l) (p<0.01). Los valores de CTX sérico no mostraron cambios estadísticamente significativos. Conclusión: La dosis de vitamina D efectiva para alcanzar niveles de 25 OHD > 34 ng/ml a los 3 meses de tratamiento sin reacciones adversas fue de 10.000UI/d, mayor que la recomendada usualmente ( 800UI/d)

**NIVELES CIRCULANTES DE 25-HIDROXIVITAMINA D EN POBLACIÓN INFANTIL EN ZONAS DE RIESGO: PROVINCIAS DE CHUBUT, SANTA CRUZ Y TIERRA DEL FUEGO.** C. Tau, A. Mandaradoni, M.M. Bonifacino, M. Farenga, E. Scaiola, M. Acuña, M. Mazzeo, M. Córdoba, D. Peralta, G. Salazar. Laboratorio de Metabolismo Cálculo y Oseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego, Servicio de Neonatología y Laboratorio, Hospital Regional de Río Gallegos, Santa Cruz y Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Comodoro Rivadavia, Chubut.

Con la finalidad de estudiar los niveles de 25-hidroxivitamina D en niños sanos de zonas de riesgo de nuestro país, al final del invierno 2001 y 2002 se estudiaron niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en 20 niños sanos de Comodoro Rivadavia (45°S), provincia de Chubut, edad (X±SD) 2.2±0.99 años, 27 madres sanas y cordón umbilical en el momento del parto de Río Gallegos (52°S), provincia de Santa Cruz, y, 51 niños sanos, edad: 6.2±3.7 años, de Ushuaia (54°S), Tierra del Fuego. Los valores de 25OHD fueron: Comodoro Rivadavia: 12.6±4.7 ng/ml. Nueve niños (45%) tuvieron 25OHD menor o igual a 10 ng/ml (deficiencia), y 5/20 entre 10 y 15 ng/ml(insuficiencia). Río Gallegos: La 25OHD de madres: 15.1±8.1 ng/ml y de cordón umbilical: 8.9±5.7 ng/ml (p<0.01). Ocho madres (65%) y de 21 sueros de Cordon Umbilical (85%), mostraron deficiencia de Vitamina D. En Comodoro Rivadavia y Río Gallegos no recibieron suplemento de vitamina D previo al estudio. En Ushuaia, 36 niños recibieron suplemento de vitamina D. Los niveles séricos de 25OHD de todos los niños fueron 20.6±8.5 ng/ml, mayores que los niños de Comodoro Rivadavia (p<0.005). Seis niños (12%) presentaron deficiencia de vitamina D y 8 (18%) presentaron insuficiencia de vitamina D. Los niños suplementados tuvieron valores de 25OHD mayores que los niños no suplementados: 23.4± 8.0 ng/ml vs 14.1± 5.5 ng/ml(p<0.0005). Cinco niños suplementados presentaron valores bajos de 25OHD. La Ingesta de Calcio fue menor a la recomendada: 730±230 mg/día. Estos resultados

muestran una deficiencia de vitamina D en niños sanos de Comodoro Rivadavia y en mujeres embarazadas a término y cordón umbilical en RíoGallegos. En Ushuaia, los niños suplementados tuvieron valores mas altos de 25OHD. El hecho de que algunos niños suplementados presentaron deficiencia de vitamina D, sugiere la necesidad de suplementos periódicos durante el invierno. Futuros estudios serán necesarios para confirmar estos resultados.

2004

**NIVELES DE 25OHVITAMINA D (25OHD) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS.** J. Fassi, G. Rosa Diez, M.S. Crucelegui, M. Trillini, H. Rivera Nuñez, A. Furci, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano. Buenos Aires.

Objetivo: Evaluar los niveles 25OHD en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodialisis (HD) y su relación con hiperparatiroidismo secundario. Población y métodos: Se evaluaron en marzo 94 pacientes (42 mujeres) con IRC en HD en Bs As ; tiempo de HD 49.9+42.1 meses. Se dosó: 25OHD, PTH intacta, Calcemia (Ca), Fosfatemia (P), Fosfatasa Alcalina (FAL), Creatinina (Cr), Albúmina (Alb), éstos 2 últimos como parámetros nutricionales. Se los dividió según 25OHD en A) Niveles deseables (>30 ng/ml B) Hipovitaminosis (30-10ng/ml) C) Deficiencia (<10ng/ml). Se estableció la capacidad funcional (CF) según Karnofsky: CF1) Actividad física normal CF2) Actividad normal parte del tiempo CF3) Actividad limitada al cuidado personal CF4) Requiere asistencia CF5) Hospitalización. Resultados: Se expresan como media± sem y mediana (rango intercuartilo)

Niveles de 25OHD evaluados según CF

25OHD	Total N=94	CF1 n=34	CF2 n=24	CF3 n=22	CF4 n=14
25OHD ng/ml	28 (57)	34 (51)	31 (12)	21.5 (9)	18.5 (8)*
Deseable:>30ng/ml (%)	43.6	64.7	58.3	18.2	7.1
Hipovitaminosis:30-10 ng/ml (%)	53.2	35.3	41.7	72.7	85.8
Deficit:<10ng/ml (%)	3.2	0	0	9.1	7.1

\* Kruskal Wallis p<0.001

Laboratorio según niveles de 25OHD

\*\*Mann Whitney , \*\*\* t-test

	Total N=94	Deseable>30ng/ml n=40	Hipovitaminosis <30 ng/ml n=54	p	Valores Normales
Edad (años)	58.5(65)	53.5 (55)	60 (60)	0.011**	
Ca (mg/dl)	9.34±0.06	9.35±0.14	9.34±0.09	ns***	8.4-10.2
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	50.09±1.67	51.11±2.61	49.34±2.18	ns***	<55
FAL (U/l)	222(2774)	192.5 (769)	255 (2759)	0.04**	50-150
PTH (pg/ml)	197(1949)	188.5 (1447)	243.5 (1946)	ns**	150-300
Alb (g/dl)	3.98±0.05	4.12±0.04	3.87±0.07	0.006***	3.5-4.6
Cr (mg/dl)	8.01±0.243	8.96±0.34	7.31±0.31	<0.001***	
Sol 10-17hs (hs/semana)	4 (28)	7(28)	2.5 (21)	0.007**	

Se verificó una relación entre 25OHD y edad (r=-0.27,p=0.007), Alb (r=0.28(p=0.006) y Cr (r=0.41 (p<0.001) por test Spearman. Los niveles de 25OHD se asociaron directamente con Cr en modelo de regresión logística múltiple (p=0.0003). En un modelo de regresión logística múltiple, el hiperparatiroidismo se asoció con 25OHD (p=0.047) ajustado por P , CaxP, edad y tiempo de HD. CONCLUSIONES: Se verifica hipovitaminosis D en mas de la mitad de los pacientes de HD en verano. Esta deficiencia se relaciona con el estado nutricional, la exposición solar, la edad y la capacidad funcional. La deficiencia de 25OHD contribuiría al hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes.

**PREVENCIÓN DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D CON DOBLE SUPLEMENTACIÓN EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE USHUAIA, TIERRA DEL FUEGO.** C. Tau, V. Ciriani, E. Scaiola , M. Acuña. Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Buenos Aires. Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego.

Con el fin de mejorar el estado nutricional de vitamina D en el sur del país, se midieron niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) al final del verano y del invierno antes y después de realizar una doble suplementación de vitamina D. Con el consentimiento firmado por la familia, se estudiaron 43 niños sanos en verano y en invierno en Ushuaia (Tierra del Fuego, Latitud 54°S), edad: 6.9±3.6 años. Se realizó una encuesta a cada niño para evaluar talla, peso, color de piel, exposición al sol, ingesta de lácteos, medio socioeconómico, administración previa de vitamina D. Al final del verano (Marzo 2003) luego de una extracción para 25OHD, los 43 niños se suplementaron con 150.000 UI de vitamina D. Tres meses después (Junio 2003) la mitad de los niños recibió un segundo suplemento de 50.000 UI y se realizó una segunda extracción a todos los niños en el mes de Septiembre para medir 25OHD. La vitamina D fue provista gentilmente por Laboratorio Spedrog-Caillon. El promedio de 25OHD de todo el grupo fue 23.1±7.9 ng/ml en el mes de marzo y 19±5.3 ng/ml en el mes de septiembre. En el mes de marzo 2/43 niños (4%) tenían niveles de deficiencia (<10 ng/ml) y 5/43 niños (10%) tuvieron niveles de insuficiencia de vitamina D (10-15 ng/ml). En el mes de Septiembre, de los 22 niños que recibieron una única suplementación de 150.000UI, 2/22 (9%) presentaron niveles circulantes de deficiencia, y, 7/22 niños (32%) tuvieron niveles de insuficiencia. De los niños que recibieron una suplementación adicional en el mes de Junio, ninguno tuvo deficiencia y solo 3/21 (14%) presentaron niveles de insuficiencia de vitamina D. La Ingesta de Calcio fue menor a la recomendada por la FDA tanto en marzo como en septiembre (678±302 y 720±320mg/día respectivamente). Dado que ningún niño presentó deficiencia (<10 ng/ml) luego de recibir doble suplementación de vitamin D, ésta parece más efectiva que la suplementación única. Pero el hecho que tres niños presentaron niveles de insuficiencia de

vitamina D con doble suplementación, futuros estudios serán necesarios para hallar la dosis adecuada para esta doble suplementación.

2005

NIVELES DE VITAMINA D, DE PARATHORMONA (PTH) Y MARCADORES DEL REMODELAMIENTO ÓSEO EN MUJERES DE COMODORO RIVADAVIA AL FINAL DEL INVIERNO VERSUS AL FINAL DEL VERANO. M. González Chaves Macarena, G. Ponce, M. Fajardo, G. Pellegrini, B. Oliveri, J. Somoza, L. Leonhard, S.N. Zeni. Bioq. General y Bucal. Odontología. UBA, Bromatología. UN Patagonia, Sec. Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA.

Es por todos conocido que mientras una severa y prolongada deficiencia de vitamina D produce osteomalacia, una menos severa deficiencia o insuficiencia causa un hiperparatiroidismo secundario con aumento en el remodelamiento óseo y pérdida de masa esquelética. El estado fisiológico respecto de la vitamina D depende de la latitud debido a la síntesis cutánea bajo la influencia de la radiación UV solar principalmente durante la primavera y verano. Si bien no existen dudas acerca de que la deficiencia de vitamina D es frecuente en las personas afeadas, debido a factores como latitud, nutrición, hábitos culturales y suplementación grupos poblacionales más jóvenes pueden presentar tal deficiencia. El presente estudio se realizó con el objeto de evaluar los niveles de vitamina D, PTH y marcadores del remodelamiento óseo en un grupo de mujeres de Comodoro Rivadavia (45°LS) en dos épocas del año: final del invierno y del verano. El objetivo fue determinar si entre ambos períodos existe variaciones en el status de vitamina D que podrían dar lugar a hiperparatiroidismo secundario y modificaciones en los niveles de los marcadores óseos. Se reclutaron voluntariamente 20 mujeres sanas que habitualmente residen en Chubut de las cuales 10 eran premenopáusicas (36.9± 7.5 años) y 10 posmenopáusicas (58±5.3años). Al final del verano (marzo) y al final del invierno (agosto) se les extrajo en ayunas una muestra de sangre en la cual se evaluaron: 25hidroxivitamina D (25HOD: ng/ml) por RIA (Diasorin), PTHmedido molecular por RIA (pg/ml), fosfatasa alcalina ósea (FAO: UI/L) colorimétricamente luego de la precipitación diferencial de la isoenzima ósea con lectina de germen de trigo (Wiener), propéptido amino terminal del colágeno tipo I (P1NP) y telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 (□-CTX: ng/L) ambos por electroquimioluminiscencia (Elecys, Roche) y CTX urinario (ug/mmol de creatinina) por ELISA ( Crosslaps, Osteometer Bio Tech, Denmark) Los valores promedios±DS fueron los siguientes:

	premenopausicas invierno	premenopausicas verano	postmenopausicas invierno	postmenopausicas verano
25OHD	14.7±5.6	26.5±10.6*	12.4±4.0	25.4±10.0*,
PTHmm	46.0±9.0	26.5±7.0*	46.3±10.6	35.2±15.0
FAO	56±11	63±10	63±17	78±17#
P1NP	55.0±12.1	46.2±10.6	59.4±16.6	63.6±20.7#
□-CTX sérico	210.2±49.9	213.2±89.5	253.9±94.7	356.6±156.5#
CTX urinario	188.9±65.6	146.1±48.7	234.9±110.7	232.4±98.5#

(\*) p<0.05: entre verano e invierno para el mismo grupo de mujeres, (#) p<0.05: entre pre y posmenopáusicas para la misma estación anual.

Los resultados muestran que ambos grupos de mujeres se encuentran en insuficiencia de vitamina D al final del invierno. Sin embargo, sólo en las premenopáusicas dicha disminución desencadenó un aumento significativo, aunque dentro de rangos normales, en los niveles de PTH y, si bien los marcadores óseos aumentaron, no se observaron diferencias significativas. En las mujeres posmenopáusicas también existió aumento en los niveles de PTH y en los marcadores sin alcanzar significancia. Si bien en ambos grupos los niveles de 25HOD aumentaron alrededor del 95% al final del verano, de acuerdo a lo sugerido recientemente (año 2005) aún permanecen en estado de deficiencia de vitamina D. Sólo se observaron diferencias significativas en los marcadores entre pre y posmenopáusicas al final del verano. Conclusión: al final del invierno no sólo las post estudiadas sino también las premenopáusicas presentan insuficiencia de vitamina D. Este hecho induce un aumento en los niveles de PTH y consecuentemente en el remodelamiento óseo, que posiblemente por el tamaño de la muestra no llegue a ser significativo aunque alerta acerca de los disturbios negativos en el remodelamiento óseo por efecto de la insuficiencia de vitamina D. Parcialmente subsidiado por la UBA M099.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE 25OHVITAMINA D, EN MUJERES INSTITUCIONALIZADAS, MAYORES DE 65 AÑOS, DE LAS CIUDADES DE LLEIDA (España) y DE BUENOS AIRES. S. Zeni, A. Mónico, A. Barahona, B. Oliveri, M.L. de Portela. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Bs. As. Dto de Tecnología de Alimentos, ETSEA, Universitat de Lleida, España

El aumento promedio de vida del último siglo ha incrementado el número de personas > 65 años y la prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Entre los problemas, figura la hipovitaminosis D, ya que agrava la osteoporosis senil y aumenta el riesgo de fracturas. Por otra parte, los cambios sociales y de estilo de vida han contribuido a que una gran cantidad de personas afeadas residan en instituciones, donde se pueden agravar los problemas nutricionales. Entre ello, la adecuación en relación a la vitamina D, junto con ingesta adecuada de calcio y suficiente exposición al sol, son fundamentales para disminuir el riesgo de fracturas, mejorando la calidad de vida y reduciendo los costos en salud. Tradicionalmente, se ha considerado que la hipovitaminosis D no es frecuente en España, Sin embargo, tanto en España como en Argentina, en los últimos años, ha sido documentada en individuos de tercera edad elevada prevalencia de hipovitaminosis D. El objetivo de este trabajo fue estudiar comparativamente el estado nutricional con respecto a la vitamina D, en mujeres mayores



de 65 años, residentes en lugares geográficos de similar índice de heliofanía, situados en la ciudad de Lleida (España) (Latitud Norte 43 0) y en el gran Buenos Aires (Latitud Sur 34 0). Se estudiaron, al finalizar el verano de cada Hemisferio (años 2003-2004), 50 mujeres residentes permanentes en una Residencia Geriátrica de la Ciudad de Lleida y 31 mujeres residentes permanentes en una institución de similar nivel del Gran Buenos Aires. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los Centros y de todos los sujetos. Se registró la edad, sexo, peso, talla, historia clínica, dietética y farmacológica. Se realizó extracción de sangre en ayunas, realizando la rutina del laboratorio clínico: hemograma completo, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, colesterol, proteínas totales, albúmina y PCR. En suero se determinó 25-OH-D3 (radioinmunoensayo, RIA). Se estimaron los tiempos de exposición al Sol de los residentes a través de una graduación semicuantitativa: nula (sin salida o postrados en cama), poca (con una o dos salidas a la semana), media (con más de tres salidas semanales) y elevada (con salidas diarias). Se calculó la ingesta promedio diaria de calcio y vitamina D, en base a los consumos semanales de alimentos servidos en los respectivos centros. Los resultados de los indicadores bioquímicos fueron, para Lleida y Gran BA, respectivamente, (promedio±desvío estándar y rangos): Hb (g/dL): 12.6±2.4 (8.4-15.2); 13.1±1.4 (10-16.4); proteínas totales (g/dL): 6.8±0.3 (5.8- 8.2); 6.8±0.6 (5.2-7.8); albúmina (g/dL): 3.73±0.11 (2.9-4.5); 3.51±0.35 (2.7-4.1); Vitamina D (ng/mL): 11±6 (4-25); 12±6 (4-23). El porcentaje de individuos con valores inferiores a 10 ng/mL de 25-OH-D3 fue: 50% en Lleida y 43% en Gran BA; las cifras se elevaron a 76 y 71% para un punto de corte de 15 ng/mL. La exposición solar fue baja en ambos centros. La encuesta alimentaria reveló un mayor consumo promedio de pescado en Lleida (70 g/d vs 22 g/d en Buenos Aires) y un mayor consumo de carnes rojas en Buenos Aires. El consumo de lácteos fue similar en los 2 países, con un aporte promedio de calcio de 800 mg/d. La ingesta de vitamina D fue de 1.7 µg/d en Lleida, donde los lácteos consumidos no estaban fortificados con Vit. D, y de 4µg/d en Buenos Aires, debido al consumo de lácteos fortificados. Conclusiones: estos resultados evidencian que en ambos países es preocupante la deficiencia de vitamina D en mujeres institucionalizadas y autoválidas. Esta deficiencia deberá ser corregida urgentemente mediante intervenciones a corto y mediano plazo, para evitar los problemas clínicos que inciden en la calidad de vida y en los costos de los sistemas de Salud.

VITAMINA D 100.000 UI EN MARZO Y JUNIO ES SUFICIENTE PARA PREVENIR DEFICIENCIA DURANTE EL INVIERNO EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE USHUAIA, TIERRA DEL FUEGO. C. Tau, V. Ciriani, E. Scaiola, M. Acuña, M. Vázquez. Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Buenos Aires. Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego.

Con el fin de estudiar la dosis adecuada de doble suplementación en la población infantil en zonas de riesgo y así mejorar el estado nutricional de vitamina D en el sur del país, se midieron niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) antes, al mes y al final de doble suplementación con 100.000 UI de vitamina D. Bajo consentimiento firmado por los padres, se estudiaron 18 niños sanos de Ushuaia (Tierra del Fuego, Latitud 54°S), edad: 7.3±4.4 años (rango 1.2 a 14.6 años), 7 mujeres y 11 varones. Se realizó una encuesta a cada niño para evaluar talla, peso, color de piel, exposición al sol, ingesta de lácteos, medio socioeconómico y administración previa de vitamina D. Se excluyeron niños con peso y talla por encima de Z-Score 2 ó por debajo de Z-Score -2, ó con alteraciones renales, hepáticas, intestinales ó esqueléticas ó que estuvieran recibiendo anticonvulsivantes ó corticoides. Ocho niños habían recibido una suplementación de 144.000 UI un año antes del estudio y 3 bebés 500 UI/día 2, 5 y 8 meses previos del estudio. En Marzo y Junio 2004, los niños recibieron un suplemento de 100.000 UI de vitamina D (provista gentilmente por Laboratorio Spedrog-Caillon). Se midieron niveles de 25OHD antes de la primera suplementación (Marzo), al mes de la misma para descartar exceso de vitamina D (Abril), y a los 3 meses de la segunda suplementación (Septiembre). El peso (Z-Score, media ± DS) de todos los niños fue de 0.25±1.79, y la talla de -0.04±0.77. El promedio de 25OHD de todos los niños antes de la primera suplementación (Marzo) fue de 29.3±5.9 ng/ml. La 25OHD aumentó significativamente un mes después del 1º suplemento (Abril): 35.3±4.4 ng/ml (p<0.001) y disminuyó significativamente 3 meses después del 2º suplemento (Septiembre): 22.4±4.6 ng/ml (p<0.001). Ningún niño presentó niveles de deficiencia (<10 ng/ml) ni de insuficiencia (10-15 ng/ml) de vitamina D en Marzo, Abril ni Septiembre. En el mes Abril, ningún niño tuvo valores compatibles con intoxicación por vitamina D (>50 ng/ml). No hubo diferencia de valores de 25OHD entre niños de piel trigueña ó blanca. La ingesta de Calcio fue menor a la recomendada por la FDA: 770±420 mg/día. Concluimos que la doble suplementación con 100.000 UI de vitamina D en Marzo y Junio, es adecuada y sin riesgo de intoxicación para prevenir deficiencia de vitamina D durante el invierno en zonas de riesgo de nuestro país.

LOS NIVELES DE 25OHVITAMINA D ¿TIENEN IMPACTO SOBRE LA MASA MAGRA Y EL CONTENIDO MINERAL OSEO EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS? J. Fassi, G. Rosa Diez, M.S. Crucelegui, M. Trillini, H. Rivera Nuñez, A. Furci, S. Algranati, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano. Buenos Aires.

Se ha observado que los niveles deficientes de 25 OH Vitamina D (25OHD) y el hiperparatiroidismo son factores de riesgo de sarcopenia en pacientes ancianos, poco se conoce esta relación en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis(HD). OBJETIVO: Evaluar 1) la asociación entre 25OHD y masa magra en pacientes con IRC en HD 2) la relación entre 25OHD y Contenido Mineral Oseo (CMO) de cuerpo entero. POBLACION Y MÉTODOS: Se evaluaron 52 pacientes (25 mujeres, 27 hombres) ambulatorios con IRC en HD en Buenos Aires, a fines de verano (marzo). Se dosó: 25OHD, PTH intacta, Calcemia (Ca), Fosfatemia (P), Fosfatasa Alcalina (FAL), Creatinina (Cr), Albúmina (Alb). Se realizó DEXA. (Prodigy) para evaluar CMO, Tejido Graso (gramos), Masa Magra ( Masa Muscular esquelética apendicular: masa magra piernas y brazos según Visser y col J Clin Endocr. Metab 88:5766,2003).- Se considero niveles deseables de 25OHD >30ng/ml. Resultados: media±SEM. La edad promedio de la población fue 55.8±2.3 años (21 a 86), el tiempo de diálisis de 53.34±5.9 meses. Se verificó: Ca 9.28±0.11mg/dl, P: 5.55±0.23mg/dl, CaxP 51.71±2.24 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, PTH:298.66±49.41pg/ml, 25OHD: 29.34±1.49ng/ml (26.64±2.29 ng/ml en las mujeres y 31.85±1.56ng/ml en hombres) , Alb: 4±0.32 g/dl , Cr:

9.042±2.29 mg / dl. El peso fue de 60.5±2.68 y 70.85±2.55 kg y el BMI fue de 23.92±0.96 y 24.85±0.82 Kg / m<sup>2</sup> en mujeres y hombres respectivamente.

	HOMBRES		MUJERES	
	>30ng/ml (n=17)	<30ng/ml (n=10)	>30ng/ml (n=10)	<30ng/ml (n=15)
Masa Magra g	52039.05±1682.65	44670.5±2459.9*	14537.5±756.03	13808.06±682.86
Tejido adiposo g	22137.5±2669.74	21169±3097.9	19407.1±2335.6	26197.13±2483.17***
CMO g	2535.11±85.89	2197.3±135.87**	1796.3±108.23	1967.7±117.79

\*p<0.001 \*\*p=0.03 \*\*\*p=0.07

Los hombres con niveles deseables de 25OHD presentaron mayores valores de Masa Magra y de CMO que aquellos con Hipovitaminosis D. Se verificó una correlación inversa entre 25OHD y tejido adiposo en las mujeres (r=0.43, p=0.03), sin asociación con Masa Magra. Se realizó el estudio multivariado con variable dependiente, Masa magra, incluyendo sexo, edad, tiempo de diálisis, peso, 25OHD, Alb y Cr (F 21,611, p<0.0001) las variables asociadas fueron sexo (p<0.001), tiempo de diálisis (p=0.03) peso (p<0.001) y Alb (0=0.01). Se observó correlación directa entre CMO y 25OHD (r=0.30, p=0.03), Masa Magra (r=0.63, p<0.001) y asociación inversa con PTH (r=0.29, p<0.05). En el estudio multivariado con variable dependiente, CMO, e independientes sexo, 25OHD, PTH y masa magra (F 9,34, p<0.001) el principal determinante fue la masa magra (p=0.007). CONCLUSIONES: No se observó un efecto independiente de la Vitamina D sobre la masa magra ni CMO en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. El aumento de tejido adiposo se asoció a los menores niveles de 25OHD en las mujeres, debido a su acumulación y disminución en la forma circulante. La masa magra en los pacientes en HD está determinada por el género, el grado y tiempo de la enfermedad renal. El principal determinante de el CMO fue la masa magra, relación ampliamente conocida en poblaciones de sujetos sanos de todas las edades y sexo.

## ENFERMEDADES DEL METABOLISMO ÓSEO: OSTEOPENIA-OSTEOPOROSIS

[Volver a índice](#)

1984

CONTENIDO MINERAL DEL HUESO CORTICAL EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS PRIMARIA. C.A. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Se midió el contenido mineral en el tercio medio del radio en 103 mujeres con osteoporosis primaria\*. El número de pacientes por década fue el siguiente: 6°: 17, 7°: 37, 8°: 44 y 9°: 5. Para efectuar una estimación válida 73 mujeres normales entre 55-77 años fueron comparadas con 77 pacientes con osteoporosis primaria. Los resultados fueron los siguientes (promedio ± 1 ES):

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Mineral (mg/cm)	Mineral/ancho (mg/cm <sup>2</sup> )
Normales	64.9±6.6	64.4±10.4	155.5±6.1	767±91	607±60
Osteoporóticas	66.7±6.7	59.5±8.4	152.1±6.8	613±114	505±89
p <	n.s.	0.025	0.025	0.001	0.001

\*para aceptar el diagnóstico de osteoporosis primaria se constató la presencia de por lo menos el aplastamiento vertebral.

EL ÍNDICE URINARIO DE HIDROXIPROLINA / CREATININA EN AYUNAS EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES OSTEOPORÓTICAS TRATADAS. A. Sánchez, E. Turner. Instituto de Endocrinología. Rosario.

Es conocida la dificultad de evaluar objetivamente la influencia que un plan terapéutico determinado tiene sobre un paciente afectado por una enfermedad crónica y lentamente evolutiva como es la osteoporosis; esta entidad tiene la característica de cursar con normalidad de los parámetros bioquímicos séricos y urinarios habitualmente utilizados por el médico para el diagnóstico y seguimiento de las osteopatías metabólicas. El índice urinario hidroxiprolina/creatinina en la primera micción matinal ha sido sugerido por Nordin como indicador del grado de resorción ósea en mujeres postmenopáusicas. Nosotros hemos determinado ese índice en 10 mujeres postmenopáusicas sin fracturas ni padecimientos osteoarticulares y que no estaban recibiendo estrógenos, y en 10 mujeres perimenopáusicas no embarazadas, Las primeras mostraron valores significativamente más elevados (0.0166 ± 0.0037 vs 0.0106 ± 0.0037; p < 0.001). Otras cinco mujeres postmenopáusicas con osteoporosis clínicamente manifiesta fueron sometidas a tratamiento combinado con calcitonina inyectable y suplementos orales de fósforo durante varios meses. Cuatro de ellas tenían, antes del tratamiento, un valor elevado del índice. Se hicieron controles a los 30 y/o 60 días y a los 6-12 meses: en el control precoz tres habían normalizado al índice; las mismas tres pacientes mantenían índices normales en el control tardío. Creemos que debería prestarse mayor atención a este indicador de la resorción ósea y de la eficacia de la terapéutica antiosteolítica en la osteoporosis postmenopáusica.

ESTUDIO DOBLE CIEGO SOBRE LA EFICACIA DEL 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> Y DEL ESTRADIOL EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. C. Mautalén, G. Ghiringhelli, C. Casco. Centro de Osteopatías Médicas y Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Veinte pacientes con osteoporosis primaria participaron en un estudio doble ciego de 12 meses de duración, divididos inicialmente en cuatro grupos de cinco pacientes. El grupo 1 recibió 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>, el grupo 2: 0.5µg diarios de 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, el 3: 2 mg diarios de estradiol y el 4: 0.05 µg de 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> + 2mg de estradiol diarios. Se efectuaron mediciones mensuales de calcemia y, cada tres meses, de fosfatemia, creatinina,

fosfatasa, PTH, 25(OH) D<sub>3</sub>, 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, calciuria, hidroxiprolina y contenido mineral óseo (CMO). La evaluación radiológica de la columna se efectuó al comienzo y fin del tratamiento. No hubo variaciones significativas de la calcemia, creatinina, PTH y 25(OH) D<sub>3</sub>. La fosfatemia y la fosfatasa alcalina disminuyeron significativamente en el grupo 3. El 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> aumentó sólo en el grupo 2 de 31.8 ± 2.3 a 71.8 ± 13 pm/ml p<0.05. La calciuria aumentó significativamente en el grupo 2 y disminuyó significativamente en el grupo 3. Los cambios porcentuales promedio del CMO al final del tratamiento fueron: grupo 1 (control): -2.4%, grupo 2 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>: +2.1%, grupo 3 (estradiol): +4.4%, grupo 4 (1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> más estradiol): +0.3%. El número de fracturas durante el año de seguimiento fue el siguiente: grupo 1: 3 fracturas/4 pacientes, grupo 2: 3 fracturas/6 pacientes, grupo 3: 0 fracturas/5 pacientes, grupo 4: 1 fracturas/4 pacientes. El estudio efectuado mostró que la administración de estrógenos es altamente eficaz para elevar el contenido mineral del hueso y prevenir las fracturas en comparación al deterioro observado en los controles. El 1.25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> produjo aparentemente un efecto intermedio. El grupo con tratamiento combinado no pudo ser igualmente evaluado.

1986

OSTEOPENIA NEONATAL. C. Fustiñana, J. Ceriani Cernadas. Departamento de Pediatría. Sección Neonatología. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

Entre junio de 1977 y junio de 1980, 15 de 42 recién nacidos (35 %) con peso al nacer ≤ 1500g., presentaron en el curso de su evolución posnatal, osteopenia o "raquitismo" del prematuro. Caracterizado por: elevación de la fosfatasa alcalina (F.A.) > 500 U.I y hallazgos radiológicos y clínicos anormales (alteraciones epifisometafisarias, craneotabes, etc.). Todos los niños fueron alimentados con leche humana o fórmulas maternizadas al 15 % con suplemento de 400 UI de vitamina D/día. La población se caracterizó por presentar: Peso al nacer 1228 ± 187; edad gestacional 32 ± 2.6; 10 varones y 5 mujeres (33 %)-, 7 niños fueron bajo peso para su edad gestacional (46%), 4 presentaron patología neonatal grave (26 %). Se realizó dosaje de F.A., Ca, y P, a los 15 días de vida y luego semanalmente. El pico máximo de F.A. fue 1098 ± 456 a las 11.8 ± 3 sem. con Ca 10 ± 1 y P 5,4 ± 0.3. No se observó mejoría pese al incremento de la dosis de Vit. D. A partir de 1980 la comprensión de la fisiopatología de esta entidad permitió su prevención y tratamiento racional.

1987

CRITERIOS OBJETIVOS PARA LA CALIFICACIÓN DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA. M. Morosano, J.C. Podadera, R.C. Puche. Departamento Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina. Rosario.

Este trabajo persigue el objetivo de definir una calificación de las pacientes posmenopáusicas que ayude a decidir la conducta médica a seguir y evaluar el curso del tratamiento. Las variables investigadas fueron: contenido mineral de la diáfisis distal del radio (CMO) y el ángulo promedio (AP) de acuñamiento de las vértebras dorsales. Los valores críticos surgidos hasta el presente son: CMO = 0,67 g/cm/cm y AP = 3,5°. Se han estudiado hasta la fecha 43 mujeres posmenopáusicas que fueron divididas en dos grupos: "a controlar" y "a tratar", según los criterios anteriormente expuestos. El grupo "a tratar" (n =16) difirió significativamente del grupo "a controlar" (n =27) en cuanto a edad, años de menopausia, CMO y AP (p < 0.01); no así en cuanto a peso, talla, relación CMO diáfisis/epífisis, índice de masa corporal, masa magra y masa grasa. Con el propósito de investigar la historia natural del proceso que caracteriza a las pacientes "a tratar" se examinó la influencia de diversas variables sobre AP, que es una variable irreversible. Un análisis de regresión múltiple step-wise seleccionó como las variables que mejor predican el AP al CMO, masa corporal magra y masa corporal grasa (f = 3.64, p = 0.05). El CMO y la masa corporal grasa resultaron variables de aproximadamente el mismo peso estadístico aunque de signos opuestos (coeficientes standardizados: -0,5169 y 0,6060, respectivamente) mientras que la masa magra tiene la mitad del peso de aquellas y signo negativo (coeficiente standardizado: -0,2766). Se confirma así la asociación entre la disminución del CMO y la deformación progresiva de los cuerpos vertebrales y la influencia de la conformación corporal sobre el esqueleto axial.

OSTEOPOROSIS (OP): INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA DENSIDAD MINERAL (DM) DEL RADIO Y DE LA COLUMNA LUMBAR. C. Mautalén, E. Vega, G. Ghiringhelli, G.A. Fromm. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se midió la DM por absorción simple de fotones en el tercio distal del radio en 105 mujeres, y por doble haz en columna lumbar en 83 mujeres con OP. Los resultados por décadas fueron los siguientes:

Tabla 1, Columna lumbar

Edad x rango	n	Peso kg	Altura cm	DM g/cm <sup>2</sup>	% normal jóven	% / edad
55.1 (50-59)	22	59.6	157.3	0.856±0.10	68.0	78.4
64.6 (60-69)	29	58.0	156	0.840±0.09	66.8	83.8
73.4 (70-79)	32	58.9	152.8	0.823±0.11	65.6	84.0

No se encontraron diferencias significativas en la DM entre las tres décadas.

No hubo correlación entre DM y edad (r = 0.06)

Tabla 2 Radio

Edad x rango	n	Peso kg	Altura cm	DM g/cm <sup>2</sup>	% normal jóven	% / edad
-----------------	---	------------	--------------	-------------------------	-------------------	----------

55.2 (50-59)	17	64.0	158.8	0.598±0.053	82.1	86.7
64.0 (60-69)	37	58.9	152.2	0.514±0.089(*)	70.6	85.0
74.0 (70-79)	44	56.7	149.9	0.459±0.065(*♦)	63.0	84.4

(\*) p<0.001 comparado con la década 50-59. (♦) p<0.005 comparado con la década 60-69. La correlación entre la edad y la DM fue altamente significativa (r = 0.56; p<0.001). La DM de la columna es el principal factor responsable de las fracturas vertebrales en mujeres OP. Además la caída de la DM de la columna ocurriría durante la 6ta. década o antes, y permanecería estable a posteriori, mientras que la caída de la DM del hueso cortical es un fenómeno continuo.

1989

DISMINUCIÓN PREFERENCIAL DE LA MASA ÓSEA EN LA COLUMNA LUMBAR SOBRE EL FÉMUR PROXIMAL, EN MUJERES CON MENOPAUSIA PRECOZ (MP). A. Bagur, C. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar y del cuello femoral fue medida por densitometría de doble haz (Lunar DP<sub>3</sub>) en 28 mujeres con menopausia antes de los 45 años. El promedio de edad en el momento del estudio, fue 53.4 años, el promedio de intervalo desde la MP fue 14.2 años. Ninguna de las pacientes recibió reemplazo estrogénico. Los resultados fueron expresados en Z score en relación a normales jóvenes, igual edad e igual intervalo post MP:

	Columba lumbar	Cuello de fémur
Normal joven	-2.37***	-2.70***
De la misma edad	-1.74***	-0.93***
Igual intervalo postmenopausia	-0.90**	-0.38*

\*p<0.05 \*\*p<0.005\*\*\*p<0.001

Hubo correlación de la pérdida ósea en la columna lumbar y fémur (cuello de fémur 0.59 p<0.001, triángulo de Ward 0.74 p<0.001), pero comparada con el grupo de la misma edad la disminución de la DMO de la columna fue significativamente mayor que en el fémur (columna lumbar- 1.74 ± 0.25, fémur - 0.93 ± 0.16 p<0.01). La pérdida de la DMO de la columna lumbar (pero no del fémur) se correlacionó con los años de MP (r=-0.39, p<0.005). La disminución prematura de los estrógenos provoca una significativa pérdida ósea de la columna lumbar y el fémur, pero esta disminución es más acentuada en la DMO de la columna lumbar.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES CON DIFERENTES TIPOS DE OSTEOPOROSIS: A) GENERALIZADA B) ESPECÍFICA DEL FÉMUR. E. Vega, C. Mautalén, C. Ghiringhelli, G. Fromm. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías. Buenos Aires.

La osteoporosis involutiva se caracteriza por una pérdida de masa ósea que lleva a una disminución de la resistencia ósea y a un incremento del riesgo de fracturas (FX). El presente trabajo analiza los resultados de la medición de la densidad mineral ósea (DMO), por absorción de fotones, a nivel de columna, fémur y radio en un elevado número de mujeres osteoporóticas (n=392) entre 50-80 años de edad, dividido en tres grupos. A) FX vertebrales solamente (n= 330), B) FX de cuello femoral solamente (n= 27), y C) Ambos tipos de FX (n= 35). También se midió la DMO en columna (n= 85), fémur proximal (n= 70) y radio (n= 185) en mujeres normales (grupo control) entre 50 y 80 años de edad. Los resultados son analizados teniendo en cuenta la sugestión que existen dos tipos de osteoporosis (OP): Tipo I (postmenopáusica, hasta 15-20 años después de la menopausia, con pérdida principalmente de hueso trabecular, causando fracturas de raquis y radio distal) y Tipo II (Senil, por encima de los 70 años de edad, principalmente pérdida de hueso cortical, que causa FX de columna y fémur proximal). Cuando se compararon los dos tipos de OP, los Z score con respecto a los controles de la misma edad fueron:

	Edad	Cuello femoral	Triángulo de Ward	Trocanter	Columna Lumbar	Radio
OP Tipo I	61.3	-1.64	-2.10	-1.64	-1.86	-1.16
OP Tipo II	76.5	-1.81	-2.08	-1.77	-2.07	-1.78

Todos los Z scores fueron significativamente diferentes de los controles (p<0.001) pero no se encontraron diferencias entre ambos tipos de OP.

También se comparó el Z score de los pacientes con FX de cuello femoral solamente con el Z score de los pacientes que sufrieron sólo FX vertebrales:

	Edad	Cuello femoral	Triángulo de Ward	Trocanter	Columna Lumbar	Radio
FX cuello fémur	68.9	-1.53	-1.85	-1.49	-0.70	-1.19
FX Vertebrales	66.3	-1.61	-1.99	-1.58	-1.81*	-1.21

\*p<0.001 comparado con el grupo con FX del cuello femoral.

Los resultados obtenidos sugerirían que, aparentemente, los diferentes tipos de procesos osteoporóticos podrían ser: A) Generalizado, con una pérdida manifiesta de la DMO a nivel de la columna y fémur proximal, causando FX en ambas áreas y B) Específica del fémur, con una pérdida significativa de la masa ósea femoral y FX de cadera. Estas diferencias parecen mantenerse independientemente de la edad de los pacientes con OP.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON FRACTURAS DE CADERA: DETERMINACIÓN DEL UMBRAL TEÓRICO DE FRACTURA Y EL CUELLO FEMORAL. E. Vega, C. Mautalen, H Gómez, A. Garrido, M. Melo, A.

Otaño Sahoren. Lab. de Osteopatías Médicas y División Traumatología y Ortopedia. Hosp. de Clínicas, Inst. Dupuytren de Traumatología y Ortopedia. Buenos Aires.

El riesgo de sufrir una fractura del fémur proximal (FFP) está relacionado con la densidad mineral (DM) en dicha área (1-2). La DM femoral puede determinarse actualmente por métodos incruentos basados en la absorción de fotones de haz doble. En el presente estudio se determinó la DM en fémur, columna lumbar y radio en 79 mujeres entre 51, y 88 años (Promedio: 69.1± 9.8 años) que habían sufrido un FFP traumática, 3n 330 mujeres con osteoporosis vertebral y en 70 mujeres normales entre 50 Y 80 años de edad. Los resultados obtenidos en los pacientes fracturados fueron los siguientes: cuello femoral: 0.58±0.07 g/cm<sup>2</sup>; triángulo de Ward: 0.42±0.07; trocánter mayor: 0.49 ± 0.09. Estos valores estaban significativamente disminuidos respecto a los controles. El Z score en cada área fue: cuello femoral: -1.82 (p<0.001); Ward: -2.12 (p<0.001) y trocánter: -1.73 (p <0.001). El umbral teórico de fractura (densidad mineral por debajo de la cual pueden producirse FFP) quedó establecido en 0.72 g/cm<sup>2</sup>.

El porcentaje de sujetos por década de edad por debajo del umbral de fractura en el cuello femoral es el siguiente:

Decada	FFP	Osteoporosis vertebral	Controles
50-59	100	92	4
60-69	100	95	19
70-79	100	98	33

Los resultados obtenidos son similares a los observados en otros estudios utilizando el mismo equipo de medición: Mazess (3) n= 42: 0.57±0.09; Meltzer (4) n= 16 : 0.60±0.10; Schulz (5) n= 25 : 0.56±0.08. El umbral de fractura coincide con el establecido por Mazess; (6): 0.72 g/cm<sup>2</sup>. La prevalencia de FFP, en relación con la DM del fémur proximal fue determinada recientemente (2) en una población sin seleccionar. Con DM superiores a 0.8 g/cm<sup>2</sup> no había ningún paciente con FFP. Entre 0.70-0.79 el 3.4%; entre 0.60-0.69 el 10.4%; entre 0.50-0.59 un 29%; y entre 0.40-0.49 el 46% de las personas habían sufrido una FFP. El estudio señala que: 1) En posible saber por métodos incruentos el riesgo de FFP 2) Sujetos con DM por encima de 0.72 g/cm<sup>2</sup> tienen escaso riesgo de sufrir FFP 3) Las mujeres con osteoporosis primaria y fracturas de columna tienen en su gran mayoría un altísimo riesgo de sufrir FFP. Referencias BL. Riggs, J. Melton. N. Engel J. Med 314: 1676-1686, 1986. RB. Mazess et al. Proc 53rd Anual Scientific Meeting of the American Rheumatism Association. June 12-17. 1989. Cincinnati. Ohaio. RB. Mazess et al. J. Bone & Min Res 3: 13-18, 1988 M. Meltzer et al. Calcif Tissue Int 45: 142-145, 1989 E. Schulz et al. Proc IV World Congress of Nuclear Medicine (Abstract 208) Buenos Aires, pp: 34-35, 1986. RB Mazess. Calcif Tissue Int 41: 117-118, 1987.

ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD EN LA CIRUGÍA DE CADERA EN UNA CLÍNICA DE SAN NICOLÁS. M. Sosa, J. Cipitria, R. Bocanera. Centro de Estudios Climatéricos, Facultad de Ciencias Médicas de Rosario y Clínica "San Nicolás", San Nicolás.

La hipótesis de este trabajo puede plantearse con un interrogante: ¿Justifica la morbi-mortalidad de la cirugía de cadera el tratamiento hormonal de reemplazo por tan largo plazo, a pacientes menopáusicas?. Es notorio que los elementos de juicio son aún precarios o conflictivos respecto de las dos partes de la pregunta. En este trabajo se evalúa la evolución de 82 mujeres y 28 hombres entre 60 y 100 años de edad con fractura unilateral de cadera, intervenidos entre 1981 y 1989 por el mismo cirujano y equipo y con la misma técnica. La década de ocurrencia más frecuente fue 80-89 años en las mujeres y 70-79 años en los hombres. El 75% de las mujeres y el 90% de los hombres fueron operados entre 24 horas y 5 días después de producida la fractura. El alta traumatológica fue dada al 95% de los pacientes. Evolución. De las 82 pacientes con fractura de cadera 7 mujeres murieron entre la operación y la fecha prevista del alta y hubo 5 pérdidas de seguimiento. De las 70 mujeres investigadas retrospectivamente la evolución fue Buena en 64, Regular en 5 y Mala en 1. Sobrevida. No contando a 10 pacientes porque su cirugía data de menos de un año, el 75% de las pacientes sobrevivieron más de un año. Merece un comentario aparte un grupo de 8 mujeres (75-97 años de edad) y 6 hombres (59-79 años) que fueron sometidos a dos operaciones, por fractura y/u otras patologías. El 100% de estos pacientes recibieron el alta traumatológica. El grupo de pacientes con fractura unilateral de cadera será comparado con otro de similar edad (26 mujeres y 13 hombres) con patologías de la cadera que también tiene indicación quirúrgica. Todos estos pacientes eran asistidos previamente por el traumatólogo, la cirugía fue programada por lo que su estado genera preoperatorio fue mejor. La cirugía, en cambio, es ligeramente más compleja. Para ambos sexos, estas patologías fueron más frecuentes una década antes que la fractura. Todos los pacientes fueron dados de alta.

1990

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS EN ARGENTINA Z. Rubin, A. Bagur, M. García, C. Mautalen. Laboratorio de Osteopatías Médicas. - Hospital de Clínicas. - U.B.A.

En la ciudad de La Plata (Población 288.000 habitantes, latitud 34°S) se estudiaron la epidemiología y los factores de riesgo para fracturas del fémur proximal (FXf) durante el periodo de un año 5/89 - 4/90). 195 pacientes (164 mujeres y 31 hombres) de 50 años a más, sufrieron una FXf. Se completó un cuestionario para detectar factores de riesgo en 186 pacientes y 281 controles, de sexo y edad similares. La edad promedio para fracturas de cadera (±1 D S) fue de 78.9 ± 8.5 años (rango 50 - 96 años). Su incidencia anual por 100.000 habitantes de 50 años o más, fue de 379.4 y 100.9 en hombres (Índice mujer/hombre: 3.76). Dicha incidencia aumentó en mujeres de un 11.3 en la sexta década a 2807.3 por 100.000 habitantes / año en la novena década. En fracturados de ambos sexos se observó con respecto a controles menor ingesta de proteínas ( p < 0.001) y lácteas (p < 0.01) y mayor número de fracturas esqueléticas previas (p < 0.001). No hubo diferencias con relación al tabaco y la ingesta de café o alcohol. Los factores de riesgo que resultaron significativos en mujeres fracturadas fueron: Delgadez (p < 0.001), no vivir con la familia (p < 0.001), poca exposición solar (p < 0.001) y sedentarismo (p < 0.001). La edad promedio de su menopausia estaba descendida con respecto a las controles (p < 0.05) y el

número de casos con menopausia precoz significativamente aumentado ( $p < 0.001$ ). En hombres, también hubo diferencias entre fracturados y controles en cuanto al sedentarismo y el no vivir con familiares, pero el total de observaciones fue escaso para obtener conclusiones definitivas.

**EL HUESO MAXILAR COMO ÍNDICE DE OSTEOPENIA EN ANIMALES OVARIECTOMIZADOS.** B. Guglielmotti, M. Ladizesky, A. Ganapol, R.L.Cabrini. Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicos José de San Martín y Cátedra de Anatomía Patológica, Fac. de Odont. UBA.

Los métodos convencionales de estimación de osteopenia se basan especialmente en el estudio de zonas metafisiarias y corticales de huesos largos. Ambos métodos están condicionados por factores propios que pueden dificultar una estimación confiable de la masa ósea. La zona metafisiaria varía constantemente por condiciones nutricias y endócrinas, que a veces se apartan del cuadro óseo general. La cortical, a su vez, puede sufrir modificaciones por causas mecánicas. En este trabajo se utilizaron veinte ratas Wistar de 3 meses, a 10 se les efectuó la Ox, bajo anestesia de inhalación de éter, el resto fue sometido al mismo acto quirúrgico sin extirparles los ovarios (Sham). Las ratas se sacrificaron a los 2 meses post-cirugía. Se resecaron las mandíbulas, se descalcificaron en EDTA y se procesaron para su posterior inclusión en parafina y coloración con H-E. Se efectuaron cortes orientados en sentido vestibulo-lingual a nivel de la raíz mesial (a) y en el espacio intrarradicular de las raíces laterales (b) del 1er. molar. En los cortes (a) se midió la h y el espesor de la cortical vestibular en dos niveles: 1) en la unión del 1/3 vertical con el 1/2 y 2) en la unión del 1/3 medio con el apical; además se evaluó el % de superficie ósea en formación (F), reabsorción (R) y reposo (Re) de la cortical alveolar. En los cortes (b) se evaluó la DO. Los animales con Ox mostraron un adelgazamiento en la tabla vestibular, tanto en el nivel 1 ( $29 \pm 4$  vs.  $41 \pm 7$ ) ( $p < 0.001$ ) como en el nivel 2 ( $26 \pm 8$  vs.  $40 \pm 5$ ) ( $p < 0.001$ ), sin modificación de la h, y una disminución de la DO ( $0.35 \pm 0.03$  vs.  $0.55 \pm 0.08$ ) ( $p < 0.001$ ) respecto de los Sham. El modelo propuesto permitirá el estudio histomorfométrico de un cuadro activo de osteopenia en la mandíbula, sometida a situaciones que difieren a las del sector metafisiario, que está ligado a otras condiciones generales (crecimiento endocrondal).

**CHARACTERIZACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEOPENIA POR OVARIECTOMÍA (Ovx) EN RATAS.** M. Ladizesky, A. Ganapol, J. Ferretti, S. Zeni, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, UBA, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Medicina, UNR.

La osteopenia inducida por Ovx en ratas puede servir como modelo animal de la osteoporosis post-menopáusica en humanos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar integralmente este modelo mediante parámetros séricos, radiológicos, histológicos, contenido mineral y comportamiento-biomecánico de la tibia. Ratas de 3 meses fueron Ovx o sometidas a operación control, siendo estudiadas dos meses después. Comparadas con los controles, las Ovx presentaron incremento del peso corporal (gr) ( $x \pm ES$ )  $266 \pm 18$  vs  $220 \pm 6$  ( $p < 0.001$ ) y de la fosfatasa alcalina (UKA)  $50 \pm 6$  vs  $33 \pm 2$  ( $p < 0.05$ ). Mediciones micrométricas sobre proyecciones radiográficas de la tibia mostraron disminución del espesor cortical diafisario (mm)  $14.5 \pm 0.22$  vs  $17.4 \pm 0.22$  ( $p < 0.001$ ). Estudios histomorfométricos del área metafisiaria revelaron que la Ovx disminuye la densidad ósea en un 60% respecto al grupo control ( $p < 0.001$ ). El peso seco y pesa en cenizas, corregidos por masa corporal, fueron menores en Ovx: (mg/100gr)  $1.33 \pm 0.04$  vs  $1.46 \pm 0.03$  ( $p < 0.025$ ) y  $0.80 \pm 0.03$  vs  $0.91 \pm 0.03$  ( $p < 0.05$ ) respectivamente. El contenido de Ca en cenizas fue del 30% en Ovx y del 34% en controles ( $p < 0.05$ ). Estudios biomecánicos indicaron en Ovx una tendencia a la disminución en la calidad del tejido óseo. Estos resultados caracterizan un modelo experimental de utilidad en estudios metabólicos y/o farmacológicos que presenta deterioro en la calidad y cantidad de tejido óseo.

1991

**OSTEOPOROSIS: FISIOPATOLOGÍA.** C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Buenos Aires.

Influencias genéticas, la ingesta diaria de calcio y la actividad física determinan la masa ósea pico al final de la adolescencia. Los mismos factores, la secreción estrogénica y la grasa corporal total serán los responsables del mantenimiento de la masa ósea hasta el comienzo de la menopausia. Curiosamente la densidad mineral ósea en la mujer premenopáusica era significativamente mayor dos siglos atrás que en la actualidad. Las mujeres que llegan al comienzo de la menopausia con una masa ósea relativamente baja o que la disminuyen a una velocidad mayor que el promedio, tienen osteopenia (densidad mineral por debajo del percentilo 25). La osteopenia es totalmente asintomática pero aumenta el riesgo de fracturas atraumáticas. Dos tipos de fracturas son especialmente importantes: 1) Las fracturas vertebrales porque pueden producir deformación, dolor semipermanente y alteración emocional; 2) 1 a 3 fracturas de cadera porque pueden afectar la independencia del paciente. El número de pacientes con alteraciones vertebrales es difícil de determinar pero parece ser menor que el supuesto (11 % de las mujeres inglesas entre 65 y 69 años de edad). Los esfuerzos deben dirigirse a establecer los medios más eficaces para detectar el número mínimo de mujeres en las que un tratamiento preventivo tendrá una relación costo (económico y emocional)/beneficio razonable.

**HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO (HTR) EN LA MUJER MENOPÁUSICA.** N.O.Dron, Cátedra de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Univ.Nac de La Plata y Servicio de Ginecología, Hospital Interzonal General de Agudos, La Plata.

Se analizan los factores sociológicos y psicológicos de la mujer menopáusica. Se hacen consideraciones sobre la clínica de éstas pacientes, como así también el motivo de consulta habitual. Se realiza un análisis de las indicaciones de la hormonoterapia de reemplazo y se presenta una experiencia personal con una modalidad de terapia en base a una asociación de  $17\text{-}\beta$ -estradiol micronizado 2 mg asociado al acetato de medroxiprogesterona

5 mg en un comprimido diario. Se analizan los efectos secundarios y el margen de tolerancia para una terapia de largo alcance con efectos beneficiosos para la prevención de la osteoporosis.

1992

TERAPIA HORMONAL CONTINUA EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS U OSTEOPENIA SEVERA. A. Bagur, G. Ghiringhelli, E. Vega, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se incluyeron en el estudio 24 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia severa. Las mismas fueron tratadas con 17β estradiol micronizado 2 mg y medroxiprogesterona 5 mg, administrados en forma continua. Todas las pacientes recibieron un suplemento de 1 g de calcio /día. La densidad mineral ósea (DMO) fue medida por absorciometría de rayos X basal y a los 12 meses. Se determinó calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calciuria e hidroxipirulinuria de 24 hs basal, 6 y 12 meses. Se efectuaron radiografías de columna dorsal y lumbar y examen ginecológico periódico. Siete pacientes abandonaron el tratamiento por las siguientes causas: 2 metrorragia > 30 días, 1 intolerancia gastrointestinal, 1 tumor benigno mamario, 1 hemoptisis y 2 dejaron de concurrir a los controles. La edad promedio de la población fue 56.6±5.8 años. El promedio de años postmenopausia fue 10.7±4.2 años y el promedio del índice de masa corporal fue 25.6±3.5. La terapia sustitutiva produjo un aumento de la DMO (expresada en Z score) en columna lumbar y fémur proximal:

	Columna Lumbar	Cuello fémur	Triángulo de Ward	Trocánter
Basal	-1.56	-0.98	-0.84	-0.77
12 meses	-1.23*	-0.68*	-0.59	-0.22*

\* p< 0.01

La fosfatasa alcalina e hidroxiprolina presentaron una disminución estadísticamente significativa. El resto de los parámetros bioquímicos estudiados no sufrieron variaciones. Radiológicamente una paciente presentó un nuevo aplastamiento vertebral asintomático y otra una fractura de tibia. El examen ginecológico no detectó anomalías. La terapia combinada continua demostró ser un tratamiento efectivo en mujeres osteoporóticas aumentando significativamente la DMO tanto en columna lumbar como en fémur proximal y disminuyendo los parámetros bioquímicos de recambio óseo.

1993

OSTEOPENIA SENIL: ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO Y HORMONAS REGULADORAS EN ANCIANOS INSTITUCIONALIZADOS. L. Plantalech, J. Oyhamburu, M. Telaro, A. Bonetto, C. Signorelli, G. Fromm. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Laboratorio Central e Instituto Rocca del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Diversas hormonas regulan el tejido óseo cortical -C- y esponjoso -C-: To, HGH, IGF1, PTH. Con el objeto de estimar esta influencia y el estado metabólico de la osteopenia involutiva se valoran en 34 varones sanos (edad x: 80.5, rango 68-99 años), parámetros bioquímicos, las hormonas citadas y la masa ósea E y C, en fémur proximal -FP- y radio -R- mediante densitometría a rayos X -DMO-. Resultados: Se comprobó: 1- Niveles séricos elevados de PTH x:163.2 +161 n:34, asociada a valores normales bajos de Calcemia p x:8.55+0.39 y marcadores óseos en límites superiores: F.alc.: x:138+45 ui,mg%, OHPu/ Cru:40+30. La PTH correlaciona inversamente con la DMO C del FP y R (r:-.44, p<0.05; r:-0.41, p<0.05), la F. Alc y Fosfatasa ácida tartrato resistente- TRAP- con DMO C del FP (r:-0.59 p<0.01; r: -0.63, p<0.01) en varones osteopénicos (DMO < 2Z score %J). 2- Los valores de HGH correlacionaron negativamente con la DMO C del FP y del R (r: -0.52, p<0.01, r: -0.46, p<0.05, respectivamente) y fueron superiores en sujetos osteopénicos (x:2.11,p<0.0005.). 3- Los valores de IGF1 se hallaron significativamente disminuidos en los sujetos mayores de 80 años (x:0.38+0.14,p<0.05).4- La To correlaciona con la DMO C del FP (r: 0.75, p<0.01) en sujetos con DMO > 2 Z score % J. Conclusiones: Nuestros datos sugieren: 1- Alta remodelación ósea del tejido cortical demostrada por la correlación inversa de los marcadores óseos con la DMO cortical. 2-Diferentes grados de hiperparatiroidismo secundario contribuyentes a la pérdida de masa ósea cortical y 3-Grados variables de influencia androgénica y somatotrófica en la osteopenia senil.

1994

DENSIDAD MINERAL ÓSEA, COMPOSICIÓN CORPORAL Y FRACTURAS CONCOMITANTES EN PACIENTES CON FRACTURAS DE CADERA. E. Vega, A. Wittich, C. Mautalén, P. Carrilero, F. Silberman, A. Otaño Sahores. Sección Osteopatías Médicas y División de Traumatología, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Estudios previos han mostrado una mayor disminución de la masa ósea en pacientes con fracturas trocántericas comparado con pacientes con fracturas cervicales. Se presentan los resultados de la densidad mineral ósea (DMO) y la composición corporal en un grupo de pacientes con fracturas (Fx) de cadera. Se estudiaron 43 mujeres que sufrieron una fractura de cadera ante mínimo traumatismo (Edad x ± IDS : 78.9 ± 9.6 años; rango: 56-94 años; peso: 56.3 ± 11.6 kg; talla: 1.57 ± 0.07 m. Se midió la DMO del fémur proximal, esqueleto total (ET) y sus sub-regiones y la composición corporal mediante absorciometría de rayos X (Lunar DPX-L). Se realizaron radiografías de la columna dorsal y lumbar para verificar la presencia de aplastamientos vertebrales. Las pacientes con fracturas de cadera mostraron una disminución significativa de la DMO en los sitios estudiados respecto de los controles. No hubo diferencias significativas en la grasa corporal y en la masa magra comparado con los controles de similar edad. Al clasificar las fracturas en cervicales y trocántericas se observó que las pacientes con fracturas trocántericas presentaban mayor edad, y una DMO significativamente menor en el cuello femoral, triángulo de Ward, miembros inferiores, pelvis, columna vertebral total y, esqueleto total y una menor masa magra. (Tabla 1). También presentaron menor peso y DMO al nivel del trocánter pero no fue estadísticamente significativo. Tabla 1: Diferencias entre pacientes con Fx trocántericas (21) y cervicales (22)

	Cuello Femoral g/cm <sup>2</sup>	Δ Ward g/cm <sup>2</sup>	Trocanter g/cm <sup>2</sup>	E. Total g/cm <sup>2</sup>	Tejido Graso, Kg	Masa Magra, Kg
Fx trocantéricas	0.59	0.44	0.53	0.84	19.1	32.3
Fx cervicales	0.67*	0.51*	0.56	0.92**	20.9	35.1*

\*p<0.05; \*\*p<0.01.

Cuando se evaluaron las Fx previas, las pacientes con Fx trocantéricas presentaban respecto de aquellas con Fx cervicales un mayor número de Fx. vertebrales (38 vs 12) y de otras Fx esqueléticas (23 vs 10) (p<0.001; Chi x2). Conclusión: Las pacientes con Fx trocantéricas presentan una mayor pérdida de masa ósea, un mayor número de fracturas concomitantes y menor masa magra que aquellas con Fx cervicales, indicando que sufren una osteoporosis más severa y generalizada.

EFFECTO DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (AMP) SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO. R.C.Puche, E. Roveri, N. Perez Jimeno, I. Guinle, R. Bocanera, R. Tozzini. Laboratorio de Biología Ósea y Cátedra de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Rosario

El AMP es un esteroide de síntesis de uso muy difundido como anticonceptivo o como complemento de la terapia hormonal de reemplazo (THR). No existe consenso respecto de sus efectos sobre el metabolismo óseo: se ha informado desde un efecto protector por activación de BMUs y reducción de sus tiempos de formación y reabsorción, hasta habérselo implicado en la reducción de la masa ósea de mujeres que lo usaron como anticonceptivo por 20 o más años. En 23 pacientes, después de un año de THR (17-β-estradiol + AMP) se observó disminución (12 meses-basal) de la calciuria (30.7 ± 14.2 mg/d, P<0.05), hidroxiprolinuria (6.3 ± 1.5 mg/d, P<0.001) y aumento de la DMO L2-L4 (1.24 ± 0.31 g/cm<sup>2</sup>, P<0.001), atribuibles al tratamiento estrogénico. Sin embargo, el aumento de la fluoruria diaria de 30.0 ± 2.1 μmoles/día a 211.9 ± 19.2, P<0.001 indicó un importante aumento de la tasa de reabsorción. Resultados congruentes con los anteriores sobre las variables calcio/creatinina, hidroxiprolina/creatinina y flúor /creatinina, se observaron durante los intervalos de administración de AMP en una fracción de pacientes bajo tratamiento estrogénico percutáneo o durante la realización de pruebas de progesterona con objetivo diagnóstico a mujeres probablemente menopáusicas. La administración de AMP (aún cuando sea simultánea con 17-β-estradiol) parece producir aumento de la tasa de reabsorción ósea. Este efecto podría explicarse por la actividad antiestrogénica del AMP.

1996

INCIDENCIA DE FRACTURAS DE CADERA EN MUJERES PERTENECIENTES A UN SISTEMA DE SALUD CERRADO. H. Claus-Hermsberg, M.P. Lozano Bullrich, J. Pozzo. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Alemán. Buenos Aires.

Los sistemas cerrados de salud presentan una buena oportunidad para evaluar ciertos datos epidemiológicos de diversas patologías, por cuanto de su padrón pueden conocerse datos de la población a estudiar y se facilita el registro de los casos portadores de las patologías de interés. En el caso de la fractura de cadera, esto último se simplifica debido a que es un evento definido, fácil de detectar y clasificar. Haciendo uso de estas ventajas efectuamos un estudio retrospectivo con el fin de conocer diversos aspectos de las fracturas de cadera osteoporóticas en mujeres afiliadas al Plan Médico del Hospital Alemán. Los datos fueron extraídos de la revisión de todas las historias clínicas y Rx. (algunas de estas últimas no fueron recuperadas) de los pacientes que ingresaron al Hospital con diagnóstico de fractura de cadera entre el 1/01/94 y el 30/06/96. De esta forma se descartaron fracturas no clasificables como osteoporóticas y se obtuvieron datos de edad, tipo de fractura, morbilidad coexistente, fracturas de cadera previas y mortalidad inmediata. Del padrón de socios se obtuvieron los datos para calcular la incidencia de fracturas ajustadas por edad.

Edad	Personas/ año	Pacientes fracturadas	Fracturas/1000 personas/ año
51-60	6658	3	0.45
61-70	5657	7	1.23
71-80	2274	7	3.1
>80	526	11	21
Total	15116	28	1.85

En 23 pacientes en los que pudieron evaluarse Rx., 15 tuvieron fracturas transtrocanteréas y 8 cervicales (en pacientes > 80 años esta relación fue 8/ 2). Pacientes con fractura de cadera previa: 5. Comorbilidad: Neuropsiquiátrica: 4, respiratoria: 2- cardiovascular: 5- oncológica (no fract. Patológicas): 4 – otras: 3. Algunos pacientes presentaron más de una de estas condiciones. 15 pacientes estaban libres de comorbilidad significativa. Hubo 1 paciente fallecido en el postoperatorio, por causa no relacionada con la cirugía. Conclusiones: la incidencia de fractura en población de mujeres estudiadas es más baja pero comparable a la publicada en nuestro país. La comorbilidad es significativa y posiblemente junto con la fractura de cadera, indicador de un pobre estado de salud general. La mortalidad inmediata relacionada al evento de la fractura fue nula. En el grupo etario >81 años predominaron las fracturas trocantéreas. Los 80 años marcan un punto de inflexión, pues en las décadas anteriores la incidencia aumenta por un factor de 3, mientras que a partir de los 81 años ese factor es 7.

1997

NOVEDADES EN OSTEOLÓGICA HUMANA. LA ACUMULACIÓN PREMENOPÁUSICA DE MATERIAL ÓSEO POR UNIDAD DE MASA MUSCULAR TENDRÍA LUGAR EN REGIONES ESQUELÉTICAS MECÁNICAMENTE POCO RELEVANTES. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, G.R. Cointy, M.D. Meta, M. Braun, P. Schneider, C. Reiners. CEMFoC, UNR, Rosario; Cát de Fisiología, Fac.de Odont, UBA; Klinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg, Alemania.



Hemos demostrado antes que las mujeres premenopáusicas acumulan más mineral (TBMC) por unidad de masa magra (LBM) que las niñas o las mujeres postmenopáusicas o los varones de cualquier edad. Ese material debería depositarse en regiones óseas mecánicamente poco relevantes; de otro modo, el mecanostato óseo lo eliminaría rápidamente. Para verificarlo, determinamos el contenido y la densidad volumétricos del tejido trabecular (vTbBMC, vTbBMD), y el área y el momento de inercia (CSMI, indicador de la eficiencia mecánica del diseño, que crece exponencialmente con la perifericidad del material) de la región cortical, en scans obtenidos por pQCT del radio distal de 155 hombres y 265 mujeres alemanes apareados por edad, de 25 a 85 años. La pendiente de la correlación entre la vTbBMD (y) y el TbBMC (x;  $r=0.876$ ,  $p<0.001$  en ambos) fue significativamente mayor y planteó a mayor altura en las mujeres que en los hombres. La pendiente de la correlación entre el CSMI (y) y el área (x) de la región cortical, también muy ajustada, fue mayor y planteó a mayor altura en los hombres. Las diferentes pendientes indicaron en cada caso que las diferencias entre sexos decrecían con la edad. Estos resultados expresan que una misma masa trabecular (vTbBMC) es distribuida en áreas más pequeñas (mayor vTbBMD) en las mujeres que en los hombres; o sea que, en las mujeres, el tejido trabecular (poco relevante mecánicamente en la región) tiende a condensarse. También expresan que, para una misma eficiencia del diseño arquitectónico cortical (igual CSMI), las mujeres acumulan más material compacto (mayor área) que los hombres. Esto sólo puede ocurrir si el material se acumula del lado endóstico de la corteza, cuyo crecimiento centripeto incrementa mucho menos el CSMI que si ocurriera del lado perióstico. Estos cambios son congruentes con la hipótesis de que los estrógenos giran mecanostáticamente la remodelación al modo "conservativo" (bajo turnover, balance neutro de BMUs) en las regiones yuxtamedulares. Como serían mecánicamente poco relevantes, los mismos no deberían alterar la determinación regional de la calidad ósea radial por la fuerza muscular del antebrazo de un sexo al otro.

LOS SISTEMAS SOMATOTRÓFICO, PTH /VITAMINA D PRESERVAN LA MASA ÓSEA CORTICAL; LOS ANDRÓGENOS ADRENALES EL TEJIDO ÓSEO TRABECULAR DE LOS ANCIANOS. L. Plantalech, P. Knoblovits, P. Fainstein-Day, E. Cambiazzo, I. Fainstein. Servicios de Endocrinología y Geriátria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Clásicamente se establece que la deficiencia de Vitamina D, contribuye a la pérdida ósea en el anciano. Otros sistemas, somatotrófico, adrenal, gonadal, favorecen la preservación del tejido óseo. Para establecer estas influencias se estudian 28 varones -v- y 33 mujeres -m- institucionalizados, de edad  $x\pm ds$ : 82.7 a. (rango 63-99a) y coeficiente pondero-estatural -cpe- de v:  $x\pm ds$ : 26.1 $\pm$ 4.1, y de m-  $x\pm ds$ : 28.3 $\pm$ 6.3, a fines de verano. Se determina en suero: Hormona de crecimiento-HC-, Proteína transportadora de HC -PTH- (considerada como receptor de HC), Insulin Growth Factor-1, Testosterona -To en v, Estradiol-E2-, Dehidroepiandrosterona sulfato -S-DHEA-, Parthormona -PTH- fracción mm y 25 OH VitaminaD -25OHD- por RIE. Se valora DMO de fémur proximal (Cuello-CF- Trocánter-Troc-), y radio medio (R33%) y ultradistal (RUD), por Lunar DPX. Se subdivide a la población según niveles de 25OHD (> o <10 ng/ml). Se comparan los resultados basales con datos de jóvenes adultos (25mujeres, 19 varones de edad  $x\pm ds$ :33 $\pm$ 30). Resultados: 1- Se comprueba en los ancianos, hipogonadismo, somatopausia, hipoadrenalismo en relación a la población joven adulta. 2- La DMO correlaciona con:

	E2 pg/ml	S-DHEA	PTH	HC	PTH	25 OH D
CF	r:0.23(53)	r:0.40(50)***	r:0.39(39)**	r:-0.51(53)***	r:-0.31(47)*	r:0.32(60)**
TROC	r:0.28(53)*	r:0.24(39)**	r:0.24(39)**	r:-0.27(53)*	r:-0.23(47)	r:0.11(60)
R33%	r:0.36(51)**	r:0.28(48)*	r:0.06(39)	r:-0.23(51)	r:-0.24(42)	r:0.48(51)***
RUD	r:0.04(51)	r:-0.06(48)	r:0.12(39)	r:-0.13(51)	r:-0.11(42)	r:0.01(51)
*p<0.05	**p<0.01	***p<0.003(n)				

3- Al ajustar por sexo, edad y cpe en un análisis de regresión múltiple comprobamos: a) Influencia en la población general de PTHC y 25OHD a nivel de CF y R33% ( $r:0.61$ ,  $p<0.00001$ ,  $n:39$ ;  $r:0.73$ ,  $p<0.0001$ ,  $n:50$ ) respectivamente y de S-DHEA a nivel de Troc ( $r:0.97$ ,  $p<0.00001$ ,  $n:50$ ). b) Correlación de 25OHD en la subpoblación con hipovitaminosis D: Cf ( $r:0.74$ ,  $p<0.01$ ,  $n:20$ ), Troc ( $r:0.60$ ,  $p<0.01$ ,  $n:20$ ) y R33% ( $r:0.70$ ,  $p<0.01$ ,  $n:17$ ). c) Influencia del sistema -PTH- ( Cf ,  $r:0.60$ ,  $p<0.01$ ,  $n:29$ ; Trocánter,  $r:0.42$ ,  $p<0.05$ ,  $n:20$ ), en los ancianos con 25OHD > 10ng. Conclusiones: 1- Los sistemas HC-PTH y Vitamina D preservan la masa ósea cortical. La presencia del receptor de HC (PTH) favorecería la acción ósea del sistema somatotrófico. 2- Se requiere niveles normales de 25OHD para jerarquizar la influencia del sistema HC-PTH en la masa ósea. La presencia de adecuados niveles de PTH requieren un buen estado nutricional 3 - La S-DHEA contribuye a la conservación del tejido óseo esponjoso.

UN ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD POSFRACTURA DE CADERA EN SUJETOS ANCIANOS DE LA CIUDAD DE SAN NICOLÁS. J.A. Cipitria, M.M. Sosa, S. Pezzotto, R.C.Puche, R. Bocanera. Centro de Estudios del Clímatario y Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

Se ha efectuado un estudio retrospectivo (1979-1995) de 200 pacientes (154 mujeres y 46 hombres), 50-101 años de edad, que recibieron asistencia médica por fractura unilateral de cadera. Durante el período indicado nueve mujeres y cuatro hombres se fracturaron dos veces. El 75% de las mujeres y 90% de los hombres fue intervenido quirúrgicamente entre uno y cinco días después de la fractura. La proporción de mujeres que falleciera durante el año siguiente a la fractura (11/154) fue menor que la de los hombres (9/46,  $c^2=3.45$ ,  $P=0.062$ ). La sobrevida fue analizada mediante la técnica de regresión múltiple de riesgo proporcional a la edad (Cox). En este estudio la sobrevida fue función de la edad ( $P=0.000$ ) y el sexo ( $P=0.009$ ). Después de ajustar las dos poblaciones a la misma edad promedio (79 años), las medianas de las sobrevividas fueron 3.9 y 8.4 años para hombres y mujeres, respectivamente. Las enfermedades concurrentes de importancia, el tipo de fractura y

[(subcapital y transcervical) o lateral (inter ó subtrocantárica)] o el tipo de prótesis [reemplazo total o parcial de la articulación] no estuvieron significativamente correlacionados con la sobrevida. En la evolución, no se observaron diferencias significativas asociadas al sexo. Ochenta por ciento de los casos recuperó su aptitud ambulatoria prefractura, 8,5% requirió bastón y el 5,5% no volvió a caminar. Los resultados obtenidos sugieren que con el generalizado mejoramiento de la cirugía y evolución de las fracturas de cadera, este acontecimiento no tiene, necesariamente, las consecuencias catastróficas que se infieren de otros informes (por ej.: Miller Ch. W., Bone & Surg., 1978, 60A:930).

MIGRAÑA Y OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA: RELACIÓN POSIBLE. D.A. Salica, C.M. Salica. Healing Instituto de Osteología y Metabolismo Mineral Privado. Córdoba.

La determinación de factores de riesgo en la osteoporosis, constituye un elemento de suma importancia para encarar un adecuado tratamiento, el preventivo. Material y Métodos: Se estudiaron dos grupos de pacientes mujeres con Osteoporosis Postmenopáusica (establecida menopausia más fractura característica y/o densidad mineral ósea a nivel lumbar [DMO] en valores <2.5 desvíos estándar comparadas con el sujeto joven). El grupo 1: OPMI constituido por 10 pacientes (edades: entre 51 y 55 años), con antecedente de migraña tratada con medicación (vía oral a base de compuestos de cafeína 100 mg, ergotamina 1 mg y AINEs tipo ibuprofeno 400 mg o dipirona 500 mg o paracetamol 500 mg), sin otra enfermedad o terapia que pudiera alterar el metabolismo fosfocálcico: El grupo 2- OP constituido por 10 pacientes (edades: entre 53 y 57 años), sin antecedente de migraña, sin consumo de medicamentos antimigrañas y sin otra enfermedad o terapia que pudiera alterar el metabolismo fosfocálcico. En todas las pacientes, las determinaciones fueron: DMO, consumo de cafeína expresada en mg por semana (café mg/sem) y mediciones calcio creatinina en la segunda orina de la mañana (CaU/CrU). Resultados: Se encontró: En OPMI: DMO 0.691 gr/cm<sup>2</sup> (\*0.093 gr/cm<sup>2</sup>); CaU/CrU 0.10 (\*0.02); café mg/sem 595 mg/sem (\*318) y las siguientes correlaciones estadísticamente significativas: negativa entre café mg/sem vs. DMO (r=-0.799 p<0.006); positiva entre café mg/sem vs CaU/ CrU (r=0.727 p<0.01); correlación negativa entre CaU/CrU y DMO (r=-0.799 p<0.006). En OP: DMO 0.807 gr/cm<sup>2</sup> (\*0.122 gr/cm<sup>2</sup>); CaU/CrU 0.09 (\*0.02) y ninguna de las correlaciones resultaron estadísticamente significativas. La única diferencia significativa intergrupos que resultó con importancia fue: DMO OPMI vs. DMO OP (p = 0.02). Discusión: En el grupo que padece Migraña se encuentra DMO más baja, lo cual puede ser debido a acciones desconocidas de la enfermedad o al establecido incremento de la calciuria en este grupo, quizás determinada por el consumo de cafeína presente en los comprimidos de las píldoras antimigraéas. Resultados que no sólo deberán influir en las medidas terapéuticas en estas pacientes, sino que deberán ser valorados en el contexto de la gran incidencia de la migraña en la población y del consumo de medicación para crisis a base de cafeína. Los AINEs también pueden jugar un papel a tener en cuenta mediante su acción de inhibición a nivel COX, pero en estas evaluaciones no se encontró relaciones ni correlaciones de peso estadístico significativo. Conclusión: En estos grupos de pacientes, la migraña por sí y/o por su tratamiento, significó un factor agravante y/o de riesgo para osteoporosis, con el incremento de la calciuria y descenso mayor de la DMO. Por todo ello, en el momento de evaluar una paciente con Osteoporosis Postmenopáusica, resultará de utilidad la determinación de la existencia de migraña y del consumo de cafeína.

1998

BASES RACIONALES PARA LA DEFINICIÓN Y EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OSTEOPENIAS Y OSTEOPOROSIS. J.L. Ferretti, R.F. Capozza, G.R. Cointry, H.M. Frost. CEMFoC, Fac.de Medicina, UNR. IDIM/FIM, Bs.As., y Southern Colorado Clinic, Pueblo (CO), USA.

El "mecanostato" óseo es un sistema que regula la calidad mecánica ósea, adecuando direccionalmente la modelación y la remodelación a las deformaciones máximas producidas por el uso habitual (Frost, Ferretti, Jee, CTI 62:1,1998). La calidad ósea está determinada por el uso mecánico regional, con independencia de sexo, edad y hábito corporal, y modulada (perturbada) por el entorno endócrino-metabólico (Ferretti et al, Bone 22:683,1998); y puede estimarse por análisis estructural no-invasivo (Ferretti, Bone 17-4S:353,1995). Dentro de este contexto, proponemos una nueva concepción etiopatogénica para todas las osteopatías fragilizantes, reconociendo sólo dos mecanismos causales: (1) la reducción de la carga que estimula al mecanostato, inductora de "osteopenia por desuso", y (2) la modificación de su punto de referencia (una deformación máxima habitual "típica" para todos los huesos de todos los vertebrados, cuya desviación constituye su "señal de error") por defecto genético, senilidad o acción sistémica sobre receptores o efectores, que ocasiona una fragilidad ósea "sintomática" de la condición causal (Frost, Bone 20:385,1997). Esto conlleva nuevas pautas de diagnóstico, para las cuales este trabajo ofrece dos curvas de referencia típicas, tomadas de muestras humanas normales, que permiten, respectivamente: 1) una cuantificación densitométrica de la osteopenia ajustada a la grasa y a la masa muscular regional para cada sexo y estado reproductivo, y 2) una evaluación no-invasiva de la calidad (mecánica) ósea referida a la fuerza (o alternativamente al área de sección) muscular regional, independiente del sexo (Ferretti, Schiessl, Frost, J.Clin.Densitom. 1:41,1998). Los intervalos fiduciales de estas curvas para 1, 2 ó más DS permiten establecer escalas de z-scores para masa (primer caso) y para calidad mecánica ósea (segundo caso) sobre ejes individuales verticales, cuya posición en la gráfica queda respectivamente determinada en las abscisas por la masa densitométrica y por la fuerza dinamométrica o la sección tomográfica de la musculatura regional. Se pueden distinguir así: a) osteopenias simples, sin compromiso biomecánico; b) osteopatías fragilizantes no-osteopénicas, y c) osteopatías fragilizantes osteopénicas, con independencia de la edad y del hábito corporal. Esto debería reemplazar convenientemente al diagnóstico densitométrico meramente cuantitativo (basado en inadecuados t-scores de BMD), que, por carecer de correlato biomecánico, confunde osteopenias con osteoporosis.

OSTEOPOROSIS JUVENIL PRIMARIA Y TRATAMIENTO CON ALENDRONATO: PRESENTACIÓN DE LA EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA Y DENSITOMÉTRICA. B. Oliveri, C.A. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas.

La osteoporosis juvenil primaria (OJP) es una enfermedad poco común caracterizada por 1) Presentación en niños sanos en la etapa prepuberal 2) Dolor óseo insidioso 3) Fracturas vertebrales y metafisarias 4) Evolución espontánea en 3 a 5 años aunque algunas deformidades pueden ser permanentes. Diferentes causas fisiopatológicas han sido descriptas (aumento de la resorción ósea, disminución de la formación, déficit de 1,25 (OH)2D, balance cálcico negativo, etc). Se presenta un paciente con OJP y fracturas vertebrales y su evolución durante 2 años de tratamiento con alendronato. Caso clínico: varón de 12 años clínicamente sano, sin antecedentes patológicos o medicamentosos a destacar ni antecedentes familiares de osteoporosis que comienza con dolor de espalda luego de una sobrecarga. Rx: 4 fracturas vertebrales dorsales. Lab: Cas: 9.8mg/dl, Ps: 4.4 mg/dl, F. alcalina total : 738 UI/l (V.N <700), Fosfatasa alcalina ósea: 214 UI/l (VN ad: 43), PTH mm 22 pg/ml (VN <95) 25OHD 30 ng/ml, (VN 10-40) 1,25 (OH)2D 36 pg/ml (VN ad 18-62) TSH y cortisol libre urinarios normales Ca<sub>v</sub> 128mg/24hs. Densidad Mineral ósea (DMO) disminuida (DXA, Lunar),: Columna lumbar (L2-L-4): 0.653 g/cm<sup>2</sup> ( Z= -1.7) Cuello de fémur (CF) 0.856 g/cm<sup>2</sup> ( Z=-0.3 ). Se comienza tratamiento con alendronato (10 mg/día) y calcio (1 gr/ día) (que cumple irregularmente los primeros 6 meses).

La evolución densitométrica g/cm<sup>2</sup> ( Z-score) se muestra en la siguiente tabla:

	Basal	13m	26m	Δ 2 años
L2-L4	0.653 (-1.7)	0.843 (-1.1)	1.004(0)	+54%
CF	0.856 (-0.3)	1.005 (+0.8)	1.154 (+1.3)	+35%

En el control radiológico se observan líneas de mayor mineralización de los platillos vertebrales, continuando las deformidades vertebrales al año y remineralización significativa de ambos platillos con mejoría de las formas vertebrales a los 2 años. No presentó nuevas fracturas. En los últimos 6 meses de tratamiento se agregó calcitriol (0.25µg/día) por valores de calciuria bajos (60mg/día) por poco cumplimiento con la ingesta de calcio indicada, observándose en consecuencia un aumento de la calciuria y de los niveles de 1,25(OH)D (dentro de valores normales). No hubo otros cambios en los valores de laboratorio del metabolismo mineral. CONCLUSIÓN: El tratamiento con alendronato podría ser beneficioso para acelerar la recuperación en las osteoporosis juvenil primaria, con predominio de afectación vertebral y evitar deformidades óseas.

1999

OSTEOPENIA RESULTADOS DE NUESTRA ENCUESTA. CONTROVERSIAS. D. Kotliroff, C. Flores, C. Fernández. Instituto Médico para la Mujer. Instituto Médico para la Mujer. Bahía Blanca.

Médicos y pacientes están preocupados con tener el más óptimo abordaje al tratamiento y prevención de la osteoporosis. El momento apropiado y el debido uso de agentes como el Calcio, vit. D, estrógenos y fluorides, así como también el rol del ejercicio, han generado mayores esfuerzos de investigación y considerables controversias. Objetivos: Tratar de corroborar o descartar en nuestra población los diferentes factores de riesgo para osteoporosis y si realmente tenemos una correlación positiva, en todos los factores que se enuncian, o en algunos de ellos. Material y Método: En el Instituto Médico para la mujer previo a realizarse una DMO por DEXA Lunar en columna lumbar y fémur proximal en 346 pacientes, se les realizó una encuesta donde están inscriptos los datos personales de las pacientes, los distintos factores de riesgo y de interés con respecto al diagnóstico y prevención de la osteoporosis. Se analizaron las pacientes osteopénicas (n=128). Resultados: Encontramos correlación positiva con BMI, con la edad, con hábito tabáquico, consumo de alcohol y café, con el contenido de calcio dietario y correlación negativa con Tratamiento Hormonal de Reemplazo y actividad física. Con respecto a los antecedentes familiares de osteoporosis, los resultados se vieron mas reflejados en DMO de fémur que en DMO de columna. Conclusiones: Coinciden con la mayoría de los hallazgos en estudios previos los resultados hallados en relación al BMI, a los hábitos tóxicos, a la edad y a la ingesta de calcio. No así en el THR y en la actividad física. Creando esto último una controversia.

2000

FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPENIA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS "PERDEDORAS DE DIENTES" SEGUNDO INFORME. J. Amaro, E.J.A. Roldán, R.F. Alvarez, J.C. Cardella, V. Fiori. Unidad de Reumatología, Hospital Piñeiro y Dpto. Farmacología Clínica, Gador S.A. Buenos Aires.

La estabilidad y función mecánica de los dientes se relaciona con la cantidad y calidad arquitectónica del tejido peridental. En informes previos hemos demostrado que la mayoría de las mujeres PM pierden dientes en una tasa 3 veces más rápida (Amaro J. et al JBMR 1999). Esa pérdida no pudo relacionarse con mediciones de masa ósea periférica y sólo fue moderadamente positiva con mediciones de densidad ósea peridental (Amaro J. et al Bone 2000, en prensa). Ahora en el grupo de 426 mujeres PM, con y sin fracturas atraumáticas, se analizan sus características antropomorfológicas y etarias con algunos conocidos factores de riesgo de pérdida de masa ósea con el objeto de describir probables predictores en el subgrupo de mujeres "perdedoras" de dientes. La selección de pacientes y encuesta fue llevada a cabo por médicos entrenados en el manejo de fichas odontológicas y características epidemiológicas de las osteopatías, utilizando un formulario ad-hoc. Se brindan detalles en los trabajos antes citados. El consumo diario de calcio se halló muy bajo en la mayoría de la muestra y no se correlacionó con la conservación de dientes (perdedoras: 668,8 ± 509,5 mg/d vs conservadoras 691,8 ± 524,1 mg/d; p=n.s.). La edad de la menopausia, consumo de cigarrillo por día y actividad tampoco distinguieron estadísticamente ambos grupos. La utilización de medicamentos osteotrópicos fue más frecuente entre las conservadoras (26.7% vs 15.2; p=0.07). Salvo quienes recibían TRH (intento de tratamiento) las pacientes tratadas con pamidronato, alendronato o calcitonina no diferían de los controles. Las pacientes con TRH presentaban una mediana de 16 dientes vs 12 de las demás, pero una mediana de 10 a 14 años menos siendo éste un sesgo importante. Las mujeres con fracturas apendiculares presentaban -4 dientes y aquellas con fracturas axiales -2,5 dientes respecto de las no fracturadas. Se concluye que el riesgo de pérdida acelerada de dientes no puede

predecirse a partir de la existencia de factores relevantes de riesgo de osteopenia a excepción de la presencia de osteoporosis establecida (fracturas) y que por consiguiente la exploración maxilar es aconsejable durante la perimenopausia en mujeres sin fracturas previas.

**OSTEOPENIA EN PACIENTES CON HIV POSITIVO. ¿ES UN TRASTORNO METABÓLICO O UNA ADAPTACIÓN A CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL?** G. Sequeira, A. Durán, N. Flaster, M. Losso, E.J.A. Roldán, M. Kerzberg. Centro de Referencia para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis, Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires y Grupo de Estudio de Inmunocomprometidos. Servicio de Reumatología, Hospital JM. Mejía. Buenos Aires, Argentina.

Varios pacientes HIV positivo presentan osteopenias marcadas a una edad inusualmente temprana. Reciben medicaciones catabólicas para el hueso y con frecuencia pierden peso a expensas de la masa muscular. Se intenta discernir si la osteopenia de estos pacientes lleva a un estado de fragilidad verdadera o no. Se estudiaron 60 pacientes HIV positivos, en promedio  $37,7 \pm 1,2$  años. Se determinó composición corporal y densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y de ambos cuellos de fémur con equipo Lunar IQ (Lunar Corp, Madison; USA). Las distintas variables fueron comparadas por regresiones lineales y correlaciones múltiples. La muestra incluía un amplio rango de variables antropométricas, peso corporal 47 a 105 kg, alturas 1,48 a 1,68 m y BMI 17,3 a 33,5; y un amplio rango de variables densitométricas t-score en DMO lumbar de -4 a 2,7; en cuello de fémur -3,7 a 3,1 y CMO de cuerpo entero de -4 a 2,6, por lo que se la consideró adecuada para este estudio de correlaciones. El hallazgo de mayor interés consistió en una dependencia entre la masa ósea, estimada por DMO o por el z-score con el BMI de los individuos. El BMI y el CMO de cuerpo entero tienen una correlación moderada de 0,64 ( $p < 0,05$ ). Es decir que la robustez de cuerpo tiende a asociarse con el contenido total de mineral. Además, en esta muestra la DMO de ambos fémures presentó correlación elevada,  $r=0,95$  ( $p < 0,001$ ). Cualquier DMO de fémur se asoció más al CMO de cuerpo entero ( $r=0,72$  y  $0,74$ ;  $p < 0,05$ ) que la DMO de columna lumbar ( $r=0,65$ ;  $p < 0,05$ ). La correlación entre la DMO de fémures y columna fue de sólo 0,53 ( $p < 0,05$ ) y la del fémur izquierdo con el BMI de 0,58 ( $p < 0,05$ ). Los resultados no demuestran que existan componentes regionales que determinen una variación significativa del CMO de cuerpo entero. En cambio existe una asociación con la masa de cuerpo entero, que sugiere que las osteopenias de los sujetos con HIV positivo se asocia en gran parte a la pérdida de robustez corporal. Se sugiere asimismo, que la tecnología DEXA de cuerpo entero puede ser utilizado para asociar datos de un modo dinámico, que de mayor certeza al diagnóstico de fragilidad ósea en un paciente dado.

**¿ES APLICABLE EL T-SCORE PARA EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN LATINOAMÉRICA?** J. Somoza, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

En 1992 un grupo de especialistas convocados por la OMS dictaminó que las mujeres de raza blanca cuya densidad mineral ósea (DMO) estaba 2.5 o más DS por debajo de la DMO promedio de las mujeres jóvenes (T-score -2.5) tenían osteoporosis. Estar entre -1.0 y -2.5 implicaba tener osteopenia. Esta definición sobresimplificada se justificaba por el loable intento de que el tratamiento de los pacientes con osteopenia severa fuera reembolsada por los entes aseguradores, en aquellos países que exigen ese tipo de definición Defectos de esta definición entre otros: 1) No definía el área ni aparato de medición 2) Inducía a diagnosticar como osteoporosis otras enfermedades (endócrinas, nutricionales, digestivas, renales) 3) sólo utilizable en mujeres blancas. Su aplicación indiscriminada en Latinoamérica, un continente de población racial heterogénea (blanca, indígena, negra) corre el riesgo de ser aún más negativa. Estudios efectuados en regiones de México y Argentina, entre otros, demostraron que las mujeres normales tienen valores substancialmente diferentes a los valores de la población blanca de USA (que son los valores de referencia de los equipos de densitometría) invalidando por lo tanto el uso directo del T-score. A juicio de los autores en Latinoamérica se requeriría: 1) Determinar por región y grupo racial los valores de DMO en el esqueleto axial (columna y cadera) de la población normal y de los pacientes con fracturas osteoporóticas. 2) En base a estos datos determinar el nivel de osteopenia que requeriría tratamiento preventivo. 3) Limitar el diagnóstico de "osteoporosis" a los pacientes con osteopenia y fracturas por fragilidad ósea, descartando por historia y laboratorio bioquímico, otras enfermedades que causen osteopenia 4) Utilizar todos los equipos (periféricos, ultrasonido, etc.) sólo como "screening" no diagnóstico 5) Utilizar valores absolutos de DMO (en  $g/cm^2$ ) y graduar la osteopenia en porcentaje de disminución 6) Desterrar el uso de desvíos estándar en la práctica clínica por ser incomprensible para los pacientes.

**ESTADÍSTICAS DE LA FRACTURA DE CADERA EN 1999 EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.** G. Sequeira, M. Alvarez, J. Mendoza Padilla, E. Kerzberg. Dirección de Estadística para la Salud. Centro de Referencia en Osteoporosis del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina

Introducción: La fractura de cadera es la complicación más severa de la Osteoporosis debido a su morbimortalidad y sus costos económicos. El incremento del riesgo de fractura de cadera con la edad describe una curva exponencial en la mayoría de las comunidades. En la Ciudad de Buenos Aires la población mayor de 60 años corresponde aproximadamente al 20% del total y va en aumento según proyecciones. Objetivo: analizar las fracturas de caderas internadas en los hospitales de la Ciudad de Buenos Aires durante 1999. Materiales y métodos: se evaluaron retrospectivamente egresos por fractura de cadera de los Hospitales Generales de Agudos de la Secretaría de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, utilizándose como fuente para la obtención de los datos el formulario "Informe Estadístico de Hospitalización", que revela en forma individual y obligatoria a cada paciente en el momento del ingreso completándose al concluir el episodio por alta o defunción. Se analizaron los datos correspondientes a 1999. Resultados: en total de produjeron 810 ingresos por fracturas de cadera durante el año 1999. El 32% correspondieron a hombres y el 68% a mujeres. La edad promedio fue de 69,39 (13-99), la mediana de 76 y la moda de 86 años. El tiempo preoperatorio promedio fue de 13,71 días y el tiempo de internación promedio fue de 28,89 días. La mortalidad total promedio fue de 7.16%. El 60% (n 486) de los pacientes tenía 65 años o más al ingreso. El 82% de los pacientes (n 667) eran residentes en la Ciudad de Buenos Aires al momento

de su ingreso. En 624 casos se realizó intervención quirúrgica. La mortalidad intrahospitalaria entre los operados fue de 4,32%. En 184 casos no se realizó intervención quirúrgica y la mortalidad intrahospitalaria observada fue 16,84% (prueba chi: p menor de 0,001). La mortalidad observada fue mayor en las mujeres que en los hombres en relación a su participación en los egresos según sexo: 8,18 vs 5% (p: 0,06). Conclusiones: las fracturas de cadera muestran un pico máximo a edades elevadas (más de 80 años). El tiempo preoperatorio es prolongado, así como los días de internación. La mortalidad promedio es elevada especialmente en los casos que no se realiza intervención quirúrgica.

2001

MENOPAUSIA TEMPRANA Y OSTEOPOROSIS EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. P. Antúnez, Z. Man. TIEMPO. Buenos Aires, Argentina

A fin de determinar la prevalencia en la ciudad de Bs. As. de osteoporosis (OP) y osteopenia (O) vertebral y de cadera en un grupo de mujeres (Ms) con menopausia temprana (MeTe) (< 45 años) se evaluó la Densidad Mineral ósea (DMO) de raquis (R), Cuello Femoral (CF) y Trocánter (T) en 53 Ms que habían tenido su MeTe antes de los 45 años (A), con edades entre 39 y 81 años (edad X 54,83 ± 16,1 años), y entre 1 y 41 años de Me (X 15,83 ± 9,3 años). Se descartaron del análisis las que tuvieran antecedentes de patologías causantes de O u OP secundaria y/o medicación que pudiera influir en el resultado de la muestra. Se calculó el BMI. Se las clasificó según: a) DMO: Normal (N), O u OP según la clasificación de la OMS, b) A de MP: 1 a 4,9; 5 a 9,9; 10 a 19,9 y > 20; c) BMI: normopeso (NP, hasta 24,9); sobrepeso (S; de 25 a 29,9); obesidad (Ob; >30). Resultados: 1) El 13,2 % de MeTe no presenta O ni OP, ninguna con NP; 2) Sólo el 7,54% con MeTe presentan OP en R, CF y T, todas NP; 3) Se observó O al menos en una región en el 77,42 % de las Ms; 4) Presentan OP en al menos una región el 49,03% de las Ms; 5) T es la región más conservada, que se presenta N en el 52,83 % de las Ms. Conclusiones: Ninguna con NP presentó las 3 regiones N, ni siquiera con menos de 5 A de MP. La región más conservada fue el T. La región más afectada fue el R. Todas las Ms con OP en las 3 regiones fueron NP. Entre los Ms con MeTe, el peso guarda mayor relación positiva con la DMO de la cadera (CF y T). Entre las Ms con MeTe el tiempo de menopausia guarda mayor relación negativa con la DMO del CF.

SÍNDROME DE NOONAN: UNA CAUSA RARA DE OSTEOPOROSIS SEVERA SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO A Wittich, B Oliveri, M Klyver, C Mautalén. Servicio de Endocrinología, Hospital Centro de Salud, Tucumán, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

El Síndrome de Noonan presenta características clínicas que comparte con el Síndrome de Turner tales como baja talla, cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo, ptosis, cubito valgo y linfedema y otras propias que le confieren identidad como cardiopatía predominantemente derecha, facie triangular, tórax excavado y cariotipo normal. Si bien la osteoporosis se ha descrito frecuentemente en el Síndrome de Turner, los datos de esta enfermedad en el Síndrome de Noonan son escasos. Caso: paciente de sexo masculino de 20 años con diagnóstico al nacer de S de Noonan, con antecedentes de estenosis valvular pulmonar y aórtica, criptorquidia con desarrollo puberal normal y cifoescoliosis dorsolumbar progresiva diagnosticada a los 14 años. A los 19 años se realizó densitometría con los siguientes resultados: CL: 0.675 g/cm<sup>2</sup>, z-score -3.5, Cuello femoral: 0.669 g/cm<sup>2</sup>, z-score -2.7 y radio proximal 0.496, z-score -3.8. Se inició tratamiento con alpha D3 y calcio por 8 meses agregándose posteriormente por 10 meses tratamiento con alendronato 10mg/día. Al no observarse mejoría de la densidad mineral ósea con este tratamiento, se retira toda la medicación por tres meses observándose los siguientes resultados bioquímicos: Testosterona: 5.7 ng/ml (VN: 2.8-10), FSH: 17.7(VN: 1-8) LH: 4.3(2-12)E2: no detectable, E2 Ultrasensible: 14 pg/ml, Cas: 10.2 Ps: 4.2, FAO: 76 UI/L(VN: 31-96) Cau: 83 mg/24 hs, CTX u: 773ug/mmol/creat (VN: <400) 25 (OH) D: 18 ng/ml (VN: 9-45 ng/ml), PTH: 20pg/ml (VN: 10-65). Conclusión: 1) El Síndrome de Noonan puede presentar osteoporosis severa 2) los niveles elevados de CTX demuestran un aumento de la resorción ósea 3) el desarrollo puberal normal, la presencia de niveles normales de testosterona, no detectables de estrógenos y elevados de FSH permiten inferir que el déficit estrogénico está involucrado en forma total o parcial en la patogenia de la osteoporosis 4) ante estas evidencias y la falta de respuesta al alendronato se inició en este paciente tratamiento con estrógenos conjugados.

2002

OSTEOPOROSIS: "IT INFLUENCES OF THE FACTORS OF RISK IN CONNECTION WITH THE BONY MINERAL DENSITY IN A POPULATION OF URUGUAYAN WOMEN. D. Cambrilla, N.O. Cambrilla. Complejo Médico Hidrotermal Dayman.

Objective: incidence of some of the factors of risk for osteoporosis in connection with the bony mineral density. Material and Methods: The sample of 88 women between 40 and 79 years of age found in the period of the perimenopause and post-menopause. The following variables were studied: index of corporal mass; family antecedents; lifestyle; daily ingesta of calcium; characteristic menstrual; associate pathologies. One lived the D.M.O through the bone calcaneo, dividing the sample in 3 groups: Normal: 15; Osteopénicas: 22; Osteoporóticas: 51. results: There are differences in the values you average them of the index of corporal mass in the three groups. 20 patients only knew the family antecedent. The daily ingesta of calcium is: smaller to 500 mg calcio/día: 44; bigger to 1.000 mg calcio/día: 10. Physical activity: light-moderate: 70; intense: 18. They were compared patient normal and osteoporóticos in relation to the tobacco, coffee and alcohol. Women with menstrual cycles: 10; Natural precocious menopause: 64; Surgical: 24. Associate pathologies: thyroid: 28; diabetes: 7; P.A.R: 1. Conclusions: The bony Mineral Density was bigger as much as adult is the index of corporal mass. Most of the patient osteoporóticos ignored the family antecedent. The ingesta daily average of calcium: 500 mg in women osteoporóticas. The patients with Density Mineral bony drop have a sedentary life. With relationship to the tobacco, coffee and alcohol could not

conclude that by them selves they are factors of risk, but including them in the patient's clinical history. Most of the women osteopénicas has menstrual cycles and the women osteoporóticas they presented precocious and surgical menopause of total type. We find relationship among women osteoporóticas and alterations of gland thyroid, diabetes and arthritis reumatoidea.

ELABORACIÓN DE DOS INSTRUMENTOS PARA LA DETECCIÓN PRESUNTIVA DE MUJERES MENOPÁUSICAS CON BAJA MASA ÓSEA LUMBAR, POR MEDIO DE FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO. A. Masoni, M. Morosano, S. Pezzotto, F. Tomas, F. Bentancur, R. Bocanera, R. Tozzini, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Osea y Centro de Estudios del Climaterio, Fac de Medicina, Rosario.

El objetivo de esta investigación fue el diseño de instrumentos basados en factores clínicos de riesgo (FR) para la detección presuntiva de mujeres posmenopáusicas con DMO lumbar inferior a 2.5 DS debajo del promedio de controles jóvenes. Investigamos la asociación de 20 FR en una serie de 131 mujeres. De acuerdo con el criterio densitométrico corriente las mismas fueron agrupadas en normales (n=33) osteopénicas (n=53) y osteoporóticas (n=45). Las normales y osteopénicas fueron agrupadas como no-osteoporóticas porque solo nuliparidad y fracturas personales previas mostraron diferencias significativas. La regresión logística para definir cuales factores estaban asociados a la osteopenia mostró pobre ajuste (pseudo  $R^2 = 0.289$ ). Se definieron dos instrumentos, complementarios entre sí, en los que se definieron sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC. La relación entre el resultado (osteoporosis = 1, no osteoporosis = 0) y los factores de riesgo fue analizada utilizando modelos de regresión logística. Uno de los instrumentos asocia baja DMO lumbar con el número de factores de riesgo acumulados por paciente. Todos los sujetos estudiados tenían 4 FR: mujeres, blancas, posmenopáusicas sin exposición previa a los estrógenos. Con 6 (más) FR adicionales la presunción de osteoporosis tiene una especificidad de 99%, valor predictivo positivo de 94%, y 6.5% de falsos positivos. El área bajo la curva ROC fue 0.823 (95% IC = 0.747-914). Se usaron análisis de regresión logística univariados para calcular el odd ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de cada uno de los FR. Aquellos asociados con una probabilidad inferior a 0.10 fueron incluidos en un segundo análisis para obtener los OR ajustados por el efectos de los demás FR. Se obtuvo así un modelo reducido a los siguientes FR: BMI <25 kg/cm<sup>2</sup>, ingesta cálcica inferior a 1.2 g/d, menopausia superior a 10 años y la simultánea ocurrencia de cifosis y fractura personales. El área bajo la curva ROC fue 0.833 (IC 95%: 0.757-0.909). La siguiente ecuación permite calcular la probabilidad de que un paciente tenga baja masa ósea lumbar:

$$\ln (P/1-P) = -3.05 + 1.11^{(>10 \text{ years of menopause})} + 1.19^{(\text{Ca intake } <1200 \text{ mg/d})} + 2.35^{(\text{BMI } <25)} - 0.58^{(\text{personal Fractures})} + 0.38^{(\text{Kyphosis})} + 2.75^{(\text{Personal Fractures} + \text{Kyphosis})}$$

Este instrumento tiene una sensibilidad del 73%, especificidad 79%, valor predictivo positivo 65%, valor predictivo negativo 85%.

Comparando los resultados del presente estudio con otros de la literatura médica se concluye que la población que concurre a este servicio de climaterio tiene características particulares y requiere su propio algoritmo para la detección presuntiva de sujetos con baja masa ósea lumbar. Se estima una reducción del 40% en los costos de exámenes de alta tecnología.

2003

NIVELES BAJOS DE ESTRADIOL ENDÓGENO PROTEGEN LA MASA ÓSEA EN MUJERES JÓVENES POSTMENOPÁUSICAS. A. Bagur, B. Oliveri, S. Mastaglia, A. Cristofari, D. Yankelevich, F. Sayegh, M. Royer, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas y Sección Climaterio, División Ginecología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Los niveles de estradiol endógeno (EE) >10 pg/ml podrían proteger la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres sanas postmenopáusicas (MP). Objetivo: Evaluar si el EE protege la DMO en mujeres MP sanas y si el efecto perdura en el tiempo. Material y Métodos: Se estudiaron 99 mujeres MP sin tratamiento preventivo para osteoporosis, entre 55 a 75 años ( $x \pm DS$  65 $\pm$ 6 años) en 2 etapas: Transversal y Longitudinal (1° año) evaluando la DMO y EE. Fueron divididas en dos grupos:  $\leq 65$  años (n:54) y  $>65$  años (n:45) y a su vez estratificados los niveles de EE en  $\leq 10$  y  $>10$  pg/ml. Longitudinal: cumplieron 1 año de seguimiento 34 mujeres MP. Se excluyeron 3 pacientes que recibieron tratamientos para osteoporosis (2 alendronato y 1 vitamina D). La DMO de L2-L4, Fémur Total (FT), y Esqueleto Total (ET) fue medida por DXA (Lunar Prodigy). Se dosó calcio sérico, fosfatemia, fosfatasa alcalina ósea (FAO), crosslaps sérico (CTX), estradiol, testosterona (T), estrona (E) y calcio urinario. El estradiol se dosó con un ensayo ultrasensible que detecta hasta 5 pg/ml. Resultados: Transversal: las mujeres  $\leq 65$  años con EE >10 pg/ml tuvieron una DMO mayor en L2-L4 (+14%,  $p < 0.005$ ), FT (+6%,  $p < 0.05$ ), ET (+7%,  $p < 0.02$ ) y menor niveles de FAO (-17%,  $p < 0.05$ ) y CTX (-24%,  $pns$ ) con respecto a las que tenían EE <10pg/ml. La DMO correlacionó con EE ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.05$ ) y T ( $r = 0.6$ ,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencia en la DMO, marcadores de remodelamiento ni correlaciones en las mujeres  $>65$  años. Longitudinal: Las mujeres MP ( $\leq 65$  años) con EE >10 pg/ml mantuvieron su DMO en todas las áreas esqueléticas (tabla), como así también los niveles de EE (basal: 14.1 vs 1° año: 14.8 pg/ml).

	L2-L4(g/cm <sup>2</sup> )	FT (g/cm <sup>2</sup> )	ET (g/cm <sup>2</sup> )
Basal	0.981	0.898	1.023
1° año	1.121	0.923	1.065

Las mujeres MP  $>65$  años con EE >10 pg/ml tuvieron una disminución del EE (-44%,  $p < 0.05$ ) y de la DMO de FT (-8%,  $p < 0.05$ ), ET (-8%,  $p < 0.007$ ) y L2-L4 (-3%,  $p > 0.07ns$ ) con respecto a los valores basales. Ambos grupos ( $\leq 65$  y  $>65$  años) con EE <10 pg/ml tendieron a disminuir su DMO en todas las áreas esqueléticas (-0.9 a -2.5%,  $ns$ ). Conclusiones: 1- Los niveles de EE >10 pg/ml protegieron la DMO en mujeres jóvenes MP ( $\leq 65$  años) durante un año de seguimiento sin tratamientos preventivos para osteoporosis. 2- Las mujeres MP  $>65$  años tuvieron una disminución significativa en los niveles de EE (-44%) acompañado por una disminución de la DMO en todas las áreas esqueléticas.

INCIDENCIA DE FRACTURAS DE CADERA EN ROSARIO (SF). M. Morosano, A. Masoni, A. Sánchez. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR; y Centro de Estudios del Clímate, Hos Provl del Centenario, Rosario. Centro de Endocrinología, Rosario.

Entre el 1/8/01 y el 31/7/02 se registraron todas las fracturas osteoporóticas de cadera ingresadas en 26 centros médicos públicos y privados de la ciudad de Rosario, que tenía en ese período 262.993 habitantes mayores de 50 años (150.095 mujeres y 112.898 varones; relación M/V: 1,33), según datos del censo nacional de 1991, ajustados para el período en estudio por el Departamento de Estadística de la Municipalidad de Rosario. Ocurrieron 763 fracturas de cadera en el año calendario (608 en mujeres y 155 en varones). Esto arroja una incidencia anual global de 290 fracturas de cadera por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años. La división por sexos indica incidencias anuales de 405/100.000 mujeres mayores de 50 años y de 137/100.000 varones de igual edad (relación M/V: 2,95). El aumento en la incidencia de fracturas con la edad resultó lineal en los varones y exponencial en mujeres. Se observó mayor ocurrencia de fracturas en los meses cálidos (octubre a enero) y fríos (junio a agosto); la ocurrencia en casas fue 5 veces mayor que en departamentos o geriátricos. La mayoría de los pacientes fracturados tenían índice de masa corporal normal (20-25 kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (>25-30 kg/m<sup>2</sup>). El origen paterno y materno de la mayoría de los pacientes era español o italiano, reflejando la constitución étnica de la ciudad. La frecuencia de fracturas fue menor en días sábados y domingos, y menor también en horas nocturnas. Fueron operados 91,8% de los enfermos; la mayor parte de las fracturas cervicales fueron tratadas con implantación de prótesis total o parcial, mientras que las trocántéricas fueron preferentemente enclavadas (clavo-placa o clavos intramedulares). La mortalidad intra y perioperatoria fue baja (1,4%). Estos datos ayudan a completar el mapa epidemiológico de las fracturas osteoporóticas en el país y permiten establecer comparaciones con datos ya publicados de otras zonas. \* Estudio realizado gracias a un subsidio de ELEA.

OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS. M. Buttazzoni, G. Rosa Diez, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de OP en un centro de diálisis y evaluar la influencia del hiperparatiroidismo secundario (HPT2) en la pérdida de masa ósea. Población y métodos: Se evaluaron 68 pacientes, 34 varones, con IRC en hemodiálisis trisemanal (HD). La edad promedio fue 53±18 años. La edad x de menopausia fue 43±8,6 años. Se realizó densitometría ósea (DMO), con aparato DPX LUNAR, de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF). Se consideró el T score (clasificación de la OMS) y el Z score para evaluar la pérdida de masa ósea primaria o secundaria a la IRC. Se evaluó el metabolismo mineral y parathormona intacta (PTHi). Se consideró hipoparatiroidismo funcional (HIPOPTF) e HPT 2 según PTHi <100 o >300 pg/ml respectivamente. Resultados: La prevalencia de baja masa ósea (T-score < -1) fue del 80%; en 32 pacientes (15 varones) se observó OP (T score < -2.5). Los pacientes con OP presentaban mayor edad (x: 60 ± 17 años vs osteopenia 48.2±17 y normales 52.1±17.5 p<0,05). Se verificó HPT2 en el 26% de la población e HIPOPTF en el 36,9%. El 65 % de los HPT2 presentó OP. Al subclasificar a los pacientes con OP según z score menor o mayor a -2, se verificó que los más graves (49%) presentaban menor edad (52.4±4.6 vs 70.4±/-2.3 p<0,001), baja masa ósea trabecular (CL T-score -2.38 ±0.28 vs -1.33±0.37p<0,031) e incremento de producto CaxP (54.3±0.5 vs 43.9±3 p < 0.05) que se adscribe al HPT2. Se observaron correlaciones inversa con la edad y CF (r=-0,58 p<0,001) en toda la población y el tiempo de amenorrea con CL (r =-0.48 p<0.05); CF (r =-0.63 p<0.01) y TR (r: -0.48 p<0.05) en mujeres con OP. Conclusiones: Los pacientes en HD están propensos a la OP en mayor porcentaje que la población general. Se diagnosticó OP en el 47% de los pacientes evaluados y la OP masculina representó el 44% de los varones en HD. La pérdida de masa ósea se adscribe al HPT2 en el 49% de la población más joven y a la edad e hipostrogenismo en la restante (menopausia temprana, correlación negativa con el tiempo de amenorrea). La DMO de CF es el mejor sitio para detectar baja masa ósea. Consideramos que es importante en todo centro de diálisis controlar el HPT2, corregir el hipostrogenismo en las mujeres y establecer estrategias preventivas de OP en la población de mayor edad.

OSTEOESCLEROSIS Y OSTEOPOROSIS ASOCIADAS A MASTOCITOSIS SISTEMICA. M. Diehl, R. Guelman, D. Fantl, A. Morandi, L. Plantalech. Servicios de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hematología y Anatomía Patológica Hospital Italiano de Buenos Aires

La mastocitosis es una alteración infrecuente caracterizada por la proliferación anormal de mastocitos. El compromiso cutáneo aislado es la manifestación más común, pero puede afectar otros órganos en un 10% de los casos. El compromiso óseo está presente en el 70% de los pacientes con mastocitosis sistémica y consiste en osteoporosis, osteoesclerosis o lesiones mixtas mediadas por la liberación de histamina, heparina y prostaglandinas. Se presentan dos pacientes masculinos con compromiso esquelético asociado a esta enfermedad. Caso 1: 74 años. Diagnóstico de mastocitosis sistémica a raíz de lesiones cutáneas eritematopapulosas, úlcera gástrica, hepatoesplenomegalia y lesiones radiológicas osteoesclerosas en raquis y pelvis y biopsia cutánea y ósea con infiltración por mastocitos. El laboratorio evidencia elevación de marcadores de formación y de resorción ósea. La densitometría ósea informa aumento de la densidad mineral a nivel femoral y lumbar (T score L2-4: +7,13; cuello: +5,53 y trocánter: +9,14) La biopsia ósea muestra elevada actividad osteoblástica (superficie osteoblástica 53,37%), aumento del volumen óseo (61,99%), del tejido osteoide y de la velocidad de mineralización, fibrosis medular e infiltración por mastocitos. Recibe tratamiento con calcio, calcitriol, antihistamínicos, corticoides e interferon alfa con mejoría clínica. Caso 2: 71 años. Derivado por lumbalgia y osteopenia radiológica. Se realiza densitometría ósea que evidencia osteopenia en raquis y osteoporosis en cuello femoral (T score L2-4: -2,34 y cuello: -2,91) Antecedentes: tabaquista, dislipemia, síndrome ácido sensitivo, colon irritable, arritmia y lesiones papulares asociadas a rubefacción generalizada. Es evaluado en busca de causas secundarias y se diagnostica mastocitosis por biopsia cutánea y ósea. Se indica tratamiento con antihistamínicos, calcio y bisfosfonatos (pamidronato-alendronato) Evoluciona con fracturas vertebrales a nivel dorsal y lumbar. Presenta infarto de

miocardio y cáncer de próstata 7 años más tarde. Se plantea la importancia de considerar a la mastocitosis sistémica en el diagnóstico diferencial en pacientes con osteoesclerosis u osteoporosis no explicables por otra causa, y de tener en cuenta que las lesiones óseas pueden ser la manifestación inicial de esta enfermedad.

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS FRACTURAS DE CADERA EN LA PROVINCIA DE TUCUMAN.** A Wittich, A. Bagur, B. Oliveri, A. Cristofari, O. Escobar, G. Carrizo, C. Mautalen. Servicio de Endocrinología, Hospital Centro de Salud. Tucumán. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

La incidencia de fracturas de cadera en la Argentina ha sido evaluada en la región central del país (La Plata y Mar del Plata) con una incidencia en la población mayor de 50 años entre 379 y 259/100 000 habitantes/año en las mujeres y 101 a 92/100 000 habitantes/año en los hombres. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la incidencia de fracturas de cadera en la región norte del país con características geográficas, climáticas y poblacionales diferentes a la región central. La provincia de Tucumán, ubicada al noroeste de la Argentina a 26° S de latitud presenta una población de 1.293.349 habitantes. La población de mas de 50 años en toda la provincia es de 237.081, de los cuales 110.088 son hombres y 126.993 son mujeres. Se registraron prospectivamente durante un año todos los casos de fractura de cadera ocurridos en individuos de 50 años o más que habitaban toda la provincia de Tucumán. El número total de fracturas ocurridas en un año fue de 498 (131 varones y 367 mujeres). La edad promedio fue de 77.6±8.7 (rango 50-100 años) en las mujeres y de 76.5±8.6 (rango 51-97) en los hombres. La incidencia de fracturas de cadera en la población femenina fue de 288.9/100.000/año habitantes y en la población masculina fue de 118.9/100.000/año habitantes. La relación mujer:hombre fue de 2.4:1. La incidencia de fracturas de cadera aumentó en forma exponencial con la edad en ambos sexos:

Edad	Población		Nº Fracturas de cadera		Incidencia 100.000/ habitantes/año		Relación Mujer:Hombre
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	
50-59	52.542	50.889	13	5	24.7	9.8	2.5:1
60-69	30.635	33.483	55	20	138.7	59.7	2.3:1
70-79	25.978	20.275	134	53	515.8	261.4	1.9:1
80 y más	8.838	5.441	165	53	1866.9	974.1	1.9:1
50 y más	126.993	110.088	367	131	288.9	118.9	2.4:1

El porcentaje de fracturas trocantéricas fue mayor que el de cervicales tanto en las mujeres (60.2 % vs 39.7%) como en los hombres (53.4% vs 46.6%). En los meses de otoño e invierno hubo 270 fracturas (54%) y en los de primavera y verano 228 fracturas (46%). Conclusión: la incidencia de fracturas de cadera encontrada en la provincia de Tucumán en hombres y mujeres de más de 50 años fue concordante con la incidencia hallada en los estudios realizados previamente en La Plata y Mar del Plata como así también en otras poblaciones caucásicas europeas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ORIGINAL DE OSTEOPENIAS "METABÓLICAS" Y "MECÁNICAS" EN MUJERES PRE- Y POST-MENOPÁUSICAS FRACTURADAS EMPLEANDO DEXA DE CUERPO ENTERO Y MIEMBROS INFERIORES.** R. Capozza, G. Cointy, J.L. Ferretti. CEMFoC, UNR, Rosario.

La DEXA podría analizar relaciones hueso / músculo (CMO / masa magra, MM) y distinguir osteopenias de etiología "mecánica" (descarga esquelética) y "metabólica" (perturbación de las células óseas) en base a los z-scores de esas curvas. Para validarlo, correlacionamos datos de CMO y MM de cuerpo entero (CE) y miembros inferiores (MI) de 623 mujeres pre- y post-MP fracturadas en localizaciones especiales (cadera, columna, muñeca, brazo, pierna; Tipo I, n=396) u otras (Tipo II; n=227), y calculamos sus z-scores CMO/MM según curvas de referencia determinadas previamente en 814 pre- y 1656 post-MP normales. Los z-scores CMO/MM del conjunto de fracturadas Tipo II fueron similares al control; pero los del grupo con fracturas Tipo I fueron significativamente menores. Las curvas CMO vs MM para las pre-MP con fracturas Tipos I ó II, y para las post-MP con fracturas Tipo II, fueron similares al control en CE y MI, con alta predominancia de z-scores CMO/MM normales. Las post-MP con fracturas Tipo I, en cambio, mostraron relaciones curvilíneas, con CMO (y z-score CMO/MM) rápidamente decreciente a MM bajas. El SEE de las curvas (indicador de dispersión) fue menor en MI que en CE. Conclusiones: 1. La osteopenia "metabólica" (z-score CMO/MM bajo) predominó en las fracturas Tipo I, y la "mecánica" (z-score CMO/MM normal) en las Tipo II. 2. Las mujeres post-MP tuvieron más fracturas "metabólicas" que "mecánicas" respecto de las pre-MP, que prácticamente no las sufrieron. 3. En las post-MP, la etiología "metabólica" creció para baja MM (falta de potenciación estrogénica del estímulo mecánico). 4. Las determinaciones en MI ofrecerían igual o mejor confiabilidad que en CE. Este nuevo uso de la DEXA optimizaría el diagnóstico de osteopenias de distinto tratamiento (físico las "mecánicas", farmacológico las "metabólicas"), permitiendo su monitoreo con criterio biomecánico a bajo costo.

2004

**IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO (FR) EN GERONTES HOSPITALIZADOS POR FRACTURAS DE CADERA OSTEOPORÓTICAS (FxC).** M. Morosano, A. Masoni, F. Tomat, A. Sánchez. Cátedra de Química Biológica, Fac. de Cs. Médicas (UNR), y Centro de Endocrinología de Rosario.

**OBJETIVO:** Investigar diferentes Factores de Riesgo (FR) relacionados con las Fracturas de Cadera (FxC) en una población de gerontes hospitalizados de Rosario. **PACIENTES Y METODOS:** En este estudio de tipo observacional (caso-control), se estudió una muestra de 298 pacientes hospitalizados (140 casos y 158 controles; relación mujer/varón 3,83 y 3,51 respectivamente). Los datos fueron obtenidos mediante evaluación de Historias Clínicas Centralizadas y un cuestionario de FR diseñado y realizado por personal entrenado a tal efecto. Estudios estadísticos: descriptivos, promedios y SD, t-Student, Chi Cuadrado y Cociente de Probabilidades (OR).



RESULTADOS: Ambos grupos no fueron diferentes en edad (casos: 82,3±0,68 años, controles: 81,0±0,50 años). En el grupo de mujeres, no se halló diferencia en la edad de menarca (12,4±0,9 años); edad de menopausia (49,5±0,2 años); nuliparidad y períodos de amenorrea. Considerando a los sujetos de ambos sexos (casos y controles), no se hallaron diferencias en índice de masa corporal, exposición solar, consumo de café, tabaco y alcohol, fracturas personales previas, o indicadores de capacidad funcional. En cambio, se encontró que las FxC están asociadas a ingesta pobre de lácteos, OR 3,77 (2,07-6,90); antecedente de diabetes tipo 2, OR 2,69 (1,29-5,64); antecedente familiar de fracturas, OR 1,91 (1,01-3,61); deterioro cognitivo, OR 2,09 (1,21-3,60); caídas previas en el último año, OR 3,66 (2,21-6,09); terapia corticoidea, OR 2,59 (1,01-2,80) y a la falta de utilización de asistencia mecánica en la deambulacion, OR 0,53 (0,29-0,95). Se observó, además, que las FxC se encuentran asociadas a caídas ocurridas en el domicilio ( $\chi^2= 10,6$ ;  $p<0,001$ ). CONCLUSIONES: Entre los FR relacionados con el deterioro de la masa ósea, en esta muestra poblacional de gerontes, encontramos que los pacientes con una pobre ingesta de lácteos, antecedentes familiares de fracturas, consumo de corticoides y diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de sufrir FxC. Con respecto a los FR relacionados con el traumatismo, los sujetos con deterioro cognitivo y antecedentes de caídas previas tienen mayor riesgo de FxC. La asistencia mecánica se mostró como un factor protector, no encontrándose asociación entre las FxC y parámetros relacionados a la capacidad funcional, dada la elevada edad en ambos grupos (Ver Resultados). Una intervención preventiva y oportuna sobre algunos de los FR aquí estudiados podría disminuir el riesgo de fracturas de cadera en la población de gerontes.

OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS DE CADERA: RESULTADOS DE UNA CAMPAÑA DE PREVENCIÓN REALIZADA EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS-UBA. S. Mastaglia, G. Goldstein, A. Bagur, M. Parisi, B. Oliveri, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

La osteoporosis (OP) es la enfermedad del metabolismo mineral más frecuente del mundo occidental pero mayoritariamente sub diagnosticada y sub tratada. La Sección Osteopatías Médicas realizó una campaña de prevención de osteoporosis y fracturas de cadera. La campaña se basó en orientación médica, charlas sobre osteoporosis, entrega de folletos informativos, y evaluación de masa ósea del radio, en un subgrupo. De acuerdo a edad y presencia de factores de riesgo (fracturas previas, menopausia precoz y corticoterapia) los participantes fueron divididos en: Grupo A: < 50 años. Grupo B: ≥ 50 años, subdividiéndolos en: B1: mujeres entre 50 y 64 años y hombres ≥ 50 años sin factores de riesgo para OP. B2: mujeres entre 50 y 64 años y hombres ≥50, con factores de riesgo para OP. Grupo C: mujeres ≥ 65 años. Participaron 1322 personas, 1305 fueron ≥ 50 años (90.9% mujeres y 7.7% hombres) y 17 (1.3%) participantes <50 años. B1: Total 364 participantes, 281 mujeres (23.4 % del total de mujeres) y 83 hombres (80.5% del total de hombres) B2: Total 315 participantes, 295 mujeres (24.5% del total de mujeres) y 20 hombres (19.4% del total de hombres) C: Total 626 mujeres. Quinientos noventa y tres participantes presentaban factores de riesgo: Grupo B2: 232 mujeres un solo factor de riesgo y 63 más de un factor. Grupo C: 209 mujeres con un solo factor y 71 con más de un factor. Al analizar los hombres ≥ 50 años observamos que 17 tenían un solo factor de riesgo y 1 más de uno. De los 593 participantes con factores de riesgo, 156 (26%) recibían los siguientes tratamientos: calcio oral, 80 participantes (20.9%); combinación de calcio y vitamina D, 33 participantes (8.6%) y tratamientos antiresortivos, 43 participantes (11.2%). Cuatrocientos treinta y siete participantes con factores de riesgo (74.0%) no recibían ningún tratamiento para OP. La mitad de los participantes ≥ 65 años presentaron osteopenia moderada a marcada. Si bien los datos obtenidos de esta campaña no son representativos de la población general, señalan la gran demanda de la población general para adquirir conocimiento sobre su salud ósea y evaluación por médicos especialistas para detectar factores de riesgo que predispongan a fracturas osteoporóticas y sobre todo la escasa población que recibe tratamiento para mejorar la masa ósea.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE LA REGLA DE PREDICCIÓN DE OSTEOPOROSIS EN BUENOS AIRES (PROBA). A. Ciapponi, R. Mejía, A. Granel, A. Galich. Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. Programa de Medicina Interna General, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires

Introducción: Las pacientes con baja la densidad mineral ósea (DMO) tienen alto riesgo de fracturas futuras, y deberían ser consideradas para el tratamiento para reducir su riesgo. Sin embargo, la densitometría no está extensamente disponible en algunos países, debido al costo y falta de equipo. Se han diseñado encuestas simples para ayudar a identificar las mujeres de alto riesgo de osteoporosis primaria para evitar así el costo de medir DMO mujeres de bajo riesgo. Sin embargo, tales herramientas se enfocaron previamente en la evaluación de mujeres no latinoamericanas. El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una herramienta de valoración de riesgo para ayudar a médicos a identificar qué pacientes en Buenos Aires no se beneficiarían con un rastreo de osteoporosis con densitometría ósea. Métodos: Recolectamos información sobre la mayoría de los factores de riesgo del mujeres postmenopáusicas en quienes la densitometría ya había sido considerada por sus médicos mediante cuestionarios (n = 799), y evaluó la capacidad de éstos, especialmente para identificar a las mujeres de bajo riesgo de osteoporosis definida por Tscore ≤ 2.5 de cuello femoral. Mediante análisis de regresión multivariado y reducción de ítems se desarrolló la Regla de la Predicción de Osteoporosis que fue validada en una población diferente (n = 882). Resultados: el cuestionario fue administrado a 1168 mujeres y completado por 1058 (90%). Se desarrolló una simple herramienta de dos ítems (edad y peso corporal) que tuvo una sensibilidad de 93.7% (CI 95% 87.4-99.1) y una especificidad de 41.0% (30.5-51.3), con una área bajo la curva ROC de 0.78 (0.73-0.82). Las herramientas previamente publicadas, de más variables tuvieron desempeños semejantes o peores en nuestra población. Esta simple regla de predicción pudo identificar un grupo de muy bajo riesgo (VPN 98%) identificando 30% de todas las mujeres sin necesidad de densitometría a menos que estén presentes los factores de riesgo conocidos, como fractura anterior de bajo impacto o uso corticoides. Conclusión: PROBA es una herramienta simple para el médico de atención primaria para identificar a las mujeres de bajo riesgo de osteoporosis sin necesidad de densitometría, resultando en un uso más racional de la tecnología y los recursos.

MÉTODO DE DETECCIÓN DE FRACTURAS VERTEBRALES. R. Capiglioni, E.J.A. Roldán, V. Montangero, F. Madueño. Instituto de Tecnologías Especiales. Rosario. Argentina.

Propósitos: Hallar un método de detección de las fracturas vertebrales producidas por la osteoporosis, práctico, económico y seguro. Métodos Y Materiales: El par radiológico de columna dorsal y lumbar es el "gold standard" para detección de fracturas vertebrales. En éste estudio se valoró el uso del software para "morfometría vertebral" Se estudiaron 250 mujeres post-menopáusicas, seleccionadas con estudio radiológico previo, las que presentaban ángulo de cifosis aumentado. Se efectuó el análisis de la incidencia lateral, incluyendo D4 a L 4, utilizando software "BoneCAD Análisis". Las imágenes, fueron analizadas por dos médicos radiólogos en forma individual. Los hallazgos fueron clasificados como normales: diferencias entre 0 y 15 % en la relación anterior/posterior; medio/posterior y posterior/posterior posterior/adyacente ( A/P; M/P; P/P'); fracturas leves: reducción en alturas A/P, M/P, P/P' de 20-25 %, moderadas: reducción de entre 25% y 40%, y severas: mayores del 40 %. Existe una zona "de transición" entre 16-19 %, las que no fueron incluidas. Resultados: En la observación se incluyeron 3431 de las 3500 vértebras exploradas y escaneadas. La zona comprendida entre D 4-6 fue la que presentó mayores inconvenientes de análisis. Con morfometría asistida por computadora (CAD: diagnóstico asistido por computadora) de las fracturas leves fueron detectadas: anteriores 76 de 78 (97.44 %); medias: 20 de 22 (90.91 %); posteriores: 16 de 19 (84.24 %). En alteraciones moderadas y severas, la concordancia fue de un 100% (73/73). Conclusiones: la observación del par radiológico vertebral, resulta ser un método eficaz para detectar fracturas vertebrales. Fracturas leves pueden no ser observadas, especialmente en zona posterior de D4 a D6. Si al análisis semi-cuantitativo, se lo realiza con ayuda de software (cuantitativo), se reducen los casos falsos positivos y negativos, con excelente concordancia aún en alteraciones leves de zonas medias y posteriores. El análisis con asistencia diagnóstica computada (CAD), resulta ser un excelente complemento, que detecta las alteraciones, no apreciables a simple vista.

## OSTEOPOROSIS MASCULINA

[Volver a índice](#)

1993

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HOMBRES OSTEOPORÓTICOS CON APLASTAMIENTOS VERTEBRALES. E Vega, G Ghiringhelli, A Bagur, C Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L2-L4), fémur proximal y esqueleto total por absorciometría de rayos X (Lunar DPX-L) en 16 hombres con osteoporosis primaria (Edad: 61.1±11.2 años; peso: 76.0±8.9 Kg; Talla: 1.65±0.07 m) que sufrieron por lo menos un aplastamiento vertebral atraumático (FxV) (rango: 1 a 5 FxV). Los resultados fueron comparados con aquellos obtenidos en los varones normales de similar edad. Se comparó la pérdida de la masa ósea con la observada en un grupo de mujeres osteoporóticas con FxV (n=61; edad: 65.3±7.7 años) peso: 59.7±9.2 Kg; talla: 1.53±0.07 m) y testigos.

Los resultados fueron los siguientes:

HOMBRES				
DMO	FxV	Testigos	%	Z-score
L2-L4	0.830±0.160	1.182±0.120*	-29%	-2.8
C. Femoral	0.740±0.100	0.970±0.120*	-23%	-1.7
Esqueleto total (ET)	1.030±0.090	1.190±0.080*	-13%	-2.1
MUJERES				
L2-L4	0.780±0.090	1.000±0.150*	-22%	-1.8
C. Femoral	0.670±0.100	0.830±0.100*	-19%	-1.7
ET	0.890±0.070	1.030±0.100*	-13%	-1.6

\* p< 0.001.

El umbral teórico de fractura (percentilo 90 de la DMO de los pacientes con FxV) de la columna lumbar en los hombres fue de 1.034 g/cm<sup>2</sup> y en las mujeres fue de 0.895 g/cm<sup>2</sup>. La pérdida de la DMO respecto de los testigos de la misma edad y sexo fue significativa en todas las áreas estudiadas y similar, en porcentajes de cambio, en el fémur y el ET. Expresando los valores como Z-scores los hombres mostraron una mayor pérdida de masa ósea que las mujeres en la columna lumbar (-2.8 vs. -1.8) y también en el ET (-2.1 vs. 1.6). CONCLUSIÓN: La disminución de la DMO en el grupo de hombres con FxV fue comparable a la observada en las mujeres osteoporóticas con FxV en el cuello femoral, con una pérdida mayor en la columna lumbar y en el esqueleto total, lo que indicaría que el proceso puede ser igualmente generalizado en los hombres.

1994

DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y HORMONAS SEXUALES EN HOMBRES OSTEOPORÓTICOS CON FRACTURAS VERTEBRALES. E. Vega, G. Ghiringhelli, C. Mautalén, G. Rey Valzacchi, H. Scaglia, C. Zyllberstein. Sección Osteopatías Médicas y Departamento de Andrología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Se estudió la densidad mineral ósea (DMO) de 28 hombres osteoporóticos (OP) (x± 1DS: edad: 63 ± 9 años; rango: 47-79 años; peso: 76 ± 9 Kg; talla: 167 ± 7 cm) con fracturas (Fx) vertebrales atraumáticas, en la columna lumbar, fémur proximal, esqueleto total y sus sub-regiones, así como también las dimensiones vertebrales. Dichos valores fueron comparados con los obtenidos en hombres de similar edad de Estados Unidos

(n= 154; rango: 50-80 años). Se determinaron, en 20 de los hombres OP y en 21 hombres testigos (C) de similar edad los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea, creatinina y hormonas sexuales: testosterona (To), testosterona biodisponible, estradiol, estradiol biodisponible y SHBG.

La DMO en los hombres osteoporóticos y sus respectivos Z-scores en las diferentes regiones esqueléticas fueron los siguientes:

Región	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Z-score
Columna lumbar (L2-L4)	0.84±0.13**	-2.88
Cuello femoral	0.76±0.10**	-1.48#
Triángulo de Ward	0.58±0.13**	-1.46#
Trocánter	0.68±0.11**	-1.75#
Esqueleto total	1.05±0.09**	-1.88#
Sub-región: Brazos	0.86±0.11*	-1.15#
Piernas	1.11±0.12**	-2.43
Pelvis	0.96±0.11**	-1.96#

(\*p<0.05; \*\*p<0.001 versus testigos. #p<0.001 versus z-score de la columna).

La DMO de los pacientes estaba significativamente disminuida en todas las áreas esqueléticas. Sin embargo, el Z-score de la columna lumbar fue significativamente mayor que en las demás áreas (p<0.001) excepto en las piernas. Los hombres OP tuvieron además una reducción significativa de las Dimensiones vertebrales comparado con los controles: Área proyectada: L2-L4:45.6±6.2 vs. 66.4±12.1 cm<sup>2</sup> (p<0.001) y ancho de la vértebra: 4.4±0.5 vs. 4.8±0.2 cm (p<0.001). Cuando se compararon los resultados bioquímicos entre OP y C no se observaron diferencias significativas. Para analizar si los niveles de testosterona (To) podrían estar relacionados con la magnitud de la pérdida ósea, se dividieron a los pacientes OP en dos grupos aleatorios, de acuerdo con los niveles de To (< o > 4 ng/ml), no encontrándose diferencias significativas entre los Z-scores de los sitios estudiados. CONCLUSIONES: 1) Los hombres OP con Fx vertebrales tienen dimensiones vertebrales reducidas y una pérdida de masa ósea más severa en la columna que en el resto del esqueleto; 2) Los niveles de To y To biodisponible no fueron diferentes entre los pacientes y los testigos; 3) La severidad de la pérdida ósea no parece estar relacionada con los niveles To en el grupo de hombres OP.

2000

IMPACTO DEL HIPOGONADISMO EN EL HUESO. H. Salerni, S. Aszpis, G. Geloso, S. Karlsbrum, P. Otero, L. Schurman, O. Levalle. División Endocrinología, Hospital Durand. Tcba. Buenos Aires, Argentina

El diagnóstico de hipogonadismo masculino no es inusual en pacientes que consultan por esterilidad, disfunción sexual o ginecomastia. También se reconoce al déficit de esteroides gonadales como causa frecuente de osteoporosis secundaria. El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto del hipogonadismo sobre la densidad mineral ósea (DMO). Se estudiaron 35 hombres hipogonádicos (15 a 78 años, X±DS: 35.0±17.0), seleccionados por Testosterona (T) total sérica < 3 ng/ml; 23 primarios y 12 secundarios, 12 de inicio prepuberal (pp) y 23 postpuberal (PP), 28 menores de 55 años y 7 mayores. Criterios de exclusión: enfermedades sistémicas, deficiencia hormonal múltiple o de vitamina D que pudieran afectar al hueso. Sin tratamiento previo (mínimo 1 año), se los evaluó basalmente mediante T (VN: 3-9 ng/ml), índice de T biodisponible (Tb, VN: 80-300), SHBG (VN: 4,5-29 nmol/l), Estradiol (E, VN: 15-80 pg/ml) y, DMO de raquis (DMOr), cuello femoral (DMOcf) y trocánter (DMOt). Bajo sustitución con enantato de T, se reevaluaron hormonalmente a los 3 y 6 meses (m) y con DMO a los 6 y 12 m. Los datos se analizaron mediante test de t para muestras pareadas, ANOVA y análisis de regresión lineal. Resultados (X±DS) basales: T: 1,35 ± 0,99 ng/ml; Tb: 64.0±72,6; SHBG: 10.0±7,2 nmol/l; E: 18,7±13,3 pg/ml; DMOr (T-score): -0,92±1,55; DMOcf: -0,40±1,25 y DMOt: -0,54±1,33. Se establecieron las siguientes correlaciones: DMOr (v.a.: valor absoluto) vs. T: r: 0,52, p<0,01; Tb: r: 0,64, p<0,05. La SHBG correlacionó sólo con DMOt (v.a.): r: -0,53, p<0,05. Para valorar el efecto del hipogonadismo en el hueso, se focalizó la atención en el grupo < 55 años (edad: 30.5±9.7), clasificados en pp (n:12) y PP (n:16). Como no se hallaron diferencias significativas en la DMOr, DMOcf y DMOt, se los analizó en conjunto. El t-score fue inferior a -1 en DMOr (15/27: 55%), en DMOcf (9/24: 34%) y en DMOt (10/23: 43%). Los resultados promedio de este grupo fueron DMOr: -0.94±1.64, DMOcf: -0.18±1.25 y DMOt: -0.53±1.44. Con el tratamiento, a los 3m aumentó significativamente la T (p<0.0001), Tb (p=0,017) y E (p=0,011); a los 6m, el v.a. de DMOr (p=0.01) y DMOcf (p=0.01); a los 12m, DMOr (p=0.0003), DMOt (p=0.0011) y DMOcf (p=0.0004). Sólo correlacionó la ganancia en la DMOr y el incremento de Tb (r: 0.73 p<0.05). Conclusiones: 1) la deficiencia androgénica, independientemente de la edad de inicio, compromete principalmente al hueso trabecular del raquis; 2) el deterioro óseo dependería del grado de hipogonadismo según T y Tb (no del tiempo de evolución); 3) la androgenoterapia actuaría tanto sobre el hueso trabecular como cortical; 4) el incremento de la masa ósea dependería del incremento de Tb más que de la T.

2001

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN VARONES CON FRACTURAS PERIFÉRICAS. M. Belotti, E. Vega, C. Gómez Acotto, C. Helling, L. Poitevin, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas y División Traumatología y Ortopedia. Hospital de Clínicas. Bs. As.

Existen pocos trabajos publicados acerca de la masa ósea en hombres con fracturas periféricas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en un grupo de 30 hombres (63.3 ± 8.1 años de edad, rango: 51-82) que ingresaron al Servicio de Traumatología por fracturas periféricas (tibia: 9; tibia y peroné: 6; húmero: 9; muñeca: 5 y clavícula: 1). La DMO de columna y fémur se midió por DEXA (Hologic QDR 1000) en los fracturados y en un grupo control de 35 varones de similar edad (65.9 ± 6.8 años; rango 51-77). El intervalo

promedio entre la fractura y el estudio fue de  $20.7 \pm 11.3$  días. Los pacientes con causas secundarias de osteoporosis fueron excluidos del estudio. Los resultados se resumen en la siguiente tabla

	Fracturados n= 30	Controles n=35	%Δ	p
Edad (años)	63.3±8.1	65.9±6.8		ns
Peso (kg)	69.3±10.1	74.3±8.1		ns
Talla (m)	1.68±0.46	1.68±0.47		ns
DMO (g/cm <sup>2</sup> )				
L2-L4	0.795±0.110	0.996±0.100	-20.2%	<0.0001
Z-score	-2.05±1.06	-0.1±0.9		<0.0001
Cuello femoral	0.738±0.112	0.804±0.114	-8.2%	ns
Z-score	-0.3±1.0	0.2±1.0		ns
Trocánter	0.610±0.080	0.690±0.080	-11.6%	<0.0001
Z-score	-0.9±0.8	0.9±0.8		<0.0001
Fémur Total	0.806±0.120	0.913±0.119	-11,7%	<0.001
Z-score	-1.0±0.9	-0.1±0.8		<0.001

Los hombres con fracturas periféricas tuvieron una disminución de la masa ósea estadísticamente significativa, principalmente a nivel de columna lumbar, trocánter y fémur total. Conclusiones: la medición de la DMO de columna lumbar y cadera es útil en la evaluación de la masa ósea de varones con fracturas periféricas para la toma de decisiones terapéuticas.

## OSTEOPOROSIS REGIONAL- DISTROFIA REFLEJA SIMPÁTICA

[Volver a índice](#)

2002

SINDROME DE DOLOR COMPLEJO REGIONAL TIPO I (DISTROFIA REFLEJA SIMPÁTICA): UTILIDAD DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA. R. Guelman, A. Galich, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear – Hospital Italiano de Buenos Aires

El Síndrome de Dolor Complejo Regional Tipo I (SDCR I), anteriormente denominado distrofia refleja simpática o enfermedad de Sudeck, es una entidad compleja que afecta a uno o a ambos miembros con síntomas como dolor severo, tumefacción, labilidad vasomotriz y una osteoporosis localizada en la región afectada. Los métodos diagnósticos tradicionales complementarios a la sospecha clínica son la radiografía simple, el centellograma óseo de tres fases y la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, ninguno de ellos es altamente específico. Además, cuando la sospecha diagnóstica de SDCR I surge tardíamente, estos métodos puedan brindar resultados más ambiguos. La densitometría mineral ósea ha sido propuesta como un método de asistencia en la confirmación del diagnóstico y en la cuantificación de la gravedad de la afección ósea de esta patología, especialmente cuando las otras técnicas no brindan suficiente sensibilidad para el diagnóstico de certeza. Objetivo: Evaluar los cambios densitométricos que ocurren en los pacientes con SDCR I para establecer su utilidad en la confirmación de la sospecha diagnóstica. Población y métodos: Se evaluaron 12 pacientes de  $61 \pm 4,2$  años (6 varones), portadores de SDCR I, localizado en pie (9 pacientes), rodilla (2 pacientes) y en mano (1 caso), así como a 12 sujetos control (4 varones) de  $52,4 \pm 3,3$  años de edad. Se utilizó un densitómetro DEXA Lunar DPX-L para evaluar la densidad mineral ósea (DMO) del cuerpo entero en ambos grupos. Además, se efectuó un análisis manual con ubicación de un ROI (Region Of Interest) en la zona afectada y otro igual en la zona simétrica contralateral, para medir la DMO del área afectada en relación con su contraparte sana. Se utilizó el mismo método en la población control, para evaluar el grado de variabilidad de la DMO entre ambos lados en una población sin afecciones óseas. Resultados: El T-Score medio de DMO corporal total ( $X \pm SEM$ :  $-0,7 \pm 0,4$  vs.  $-0,54 \pm 0,6$ ; p:N.S.) y el Z-Score medio de DMO del cuerpo entero ( $-0,01 \pm 0,4$  vs.  $-0,1 \pm 0,4$ ; p:N.S.) fueron similares en los pacientes con SDCR I y los controles, respectivamente. La DMO en todos los casos de SDCR I fue inferior en el lado afectado que en su contraparte sana, con una diferencia de  $-12,5 \pm 1,8\%$  (rango:  $-3,8\%$  a  $-21,6\%$ ). En el grupo control la diferencia fue de  $-1,97 \pm 0,4\%$  (rango:  $-0,2\%$  a  $-4\%$ ). La diferencia entre ambos grupos fue significativa ( $p < 0,0001$ ). Las diferencias medias observadas en cada región fueron las siguientes: rodillas:  $-17,3 \pm 4,3\%$ ; pies:  $-11,5 \pm 2,1\%$ ; manos:  $-12,6\%$ . Conclusiones: En nuestro estudio hemos observado una diferencia entre ambos miembros mayor de  $3,8\%$ , estadísticamente distinta de la hallada en la población normal. Así, la evaluación por DEXA de la densidad mineral ósea de la región afectada por SDCR I, comparada con la región simétrica contralateral constituye una herramienta sensible para el diagnóstico de esta entidad -en presencia de un cuadro clínicamente compatible- tal como ha sido probado en otros estudios que evaluaron el SDCR I de la mano. Además, este método brinda información cuantitativa confiable, útil tanto para evaluar el status óseo en el diagnóstico, como potencialmente para controlar su evolución.

2003

OSTEOPOROSIS REGIONAL TRANSITORIA Y DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA: ¿UNA MISMA ENFERMEDAD? K.L. Castellano, L. Plantalech. Hospital Italiano, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Sector Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Distrofia simpática refleja (DSR), Sme doloroso regional complejo (CRPS), osteoporosis transitoria regional (OTR); representan un espectro de alteraciones simpáticas que se presentan con dolor, edema, eritema disfunción simpática y osteoporosis localizada. Se han involucrado en su patogenia poco conocida, al S.N.Simpático y varios neuropéptidos (calcitonin gene-related peptide, sustancia P) como sustancias neuroinflamatorias, pero aún es relativa la efectividad de su tratamiento. Objetivo: Presentar un caso clínico donde coexisten OTR y DSR, en forma secuencial Caso clínico: Varón, de 20 años, que consulta por dolor y tumefacción en pié derecho, con signos radiológicos de osteoporosis en calcáneo a los 4 meses de sufrir osteoporosis regional en cadera derecha. Este primer evento ocurre sin trauma previo en relación con una situación de stress personal. Antecedentes familiares de osteogénesis imperfecta. Presentó en su evaluación inicial RMN y RX de cadera que mostró osteoporosis localizada en cabeza femoral que mejora con inmovilización y AINES. Al comenzar con dolor en pié se realizó un centellograma óseo en 3 tiempos que mostró marcación positiva en pié derecho, rodilla derecha y escasa en cadera derecha. Marcadores de turn-over óseo elevados (NTX 200, nMBCE/nM, Ca/Creat 24hs 0,251). Se interpreta al cuadro como DSR, indicándose Ibandronato 1mg mensual y Calcio carbonato 1gr/d. Luego de 8 meses de tratamiento el paciente presentó una franca mejoría del dolor, normalizó los valores de NTX u a 46, Ca/Creat: 0,160, persistiendo leves signos de osteoporosis radiológica en pié derecho y discreta osteopenia en cadera. Conclusion: Este caso representa la asociación de dos patologías consideradas diferentes con una misma base fisiopatológica, (alteración en SNS) que involucran al tejido óseo y que mejoran clínicamente con el uso de bifosfonatos, un recurso efectivo en el tratamiento de ésta patología.

## OSTEOPENIA- OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

[Volver a índice](#)

1993

ACIDOSIS TUBULAR RENAL (ATR) COMO CAUSA POCO RECONOCIDA DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA. A. Sánchez, J. Libman. Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología, Rosario.

Se presentan 7 pacientes (5 mujeres y 2 varones de entre 40 y 67 años) con osteoporosis secundaria a, o agravada por, defectos tubulares renales. Tres de las mujeres eran premenopáusicas; las restantes tenían 20 y 22 años de postmenopausia y sólo una de ellas hacia terapia de reemplazo hormonal. Dos pacientes tenían nefrolitiasis (un varón con cálculos fosfocálcicos recurrentes y coraliforme izquierdo actual; y una mujer con nefrocalcinosis por riñón en esponja e hipercalcemia). En los restantes enfermos, la sospecha clínica se fundó en: a) Fractura de cadera a los 44 años en mujer premenopáusica sin factores de riesgo aparentes. b) Múltiples aplastamientos vertebrales en varón de 45 años sin hipogonadismo ni otros factores predisponentes. c) Falta de respuesta favorable a regímenes terapéuticos anti-osteoporóticos bien cumplidos en 3 mujeres. Se determinó el nivel de bicarbonato sérico en todos los pacientes y se practicó además una prueba de acidificación urinaria aguda con furosemida oral, 2 mg/kg. Cuatro pacientes tenían ATR proximal, 2 ATR distal, y 1 mixta. Las densidades minerales óseas expresadas en puntaje Z (x±e.s.) fueron, en columna lumbar -1,67±0,09 (n= 7) y en cuello femoral -1,57±0,08 (n= 4). Se concluye que sería conveniente incorporar el bicarbonato sérico a la batería de pruebas de laboratorio en la evaluación inicial de pacientes osteopélicos, y que debería sospecharse ATR en pacientes nefrolitiasis osteopélicos, tengan o no hipercalcemia, y en enfermos osteoporóticos que no respondan a tratamientos probadamente efectivos.

1994

EFFECTO DEL HIPERTIROIDISMO SOBRE LA MASA Y CALIDAD ÓSEA EVALUADA POR ULTRASONIDO. C. Gomez Acotto, H. Niepomniszcze, A. Gerlero, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Departamento Medicina Interna. Sección Tiroides. División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires.

Las perturbaciones del metabolismo mineral y óseo forman parte de la semiología clásica de las disfunciones tiroideas. El exceso de hormonas tiroideas provoca un aumento del turnover óseo, con resorción acelerada y rápida pérdida ósea. Los pacientes con tirotoxicosis muestran disminución del contenido mineral y en general los valores de la densidad mineral ósea se encuentran en un desvío standard por debajo de los controles, particularmente en las mujeres postmenopáusicas. Realizamos un estudio sobre la evolución de la masa ósea en pacientes hipertiroideos sin tratamiento. Se evaluaron 12 mujeres con valores hormonales: T3: 350.5± 54.3 ng/dl y T4: 19.1± 1.22 ug/dl; seis de las cuales son postmenopáusicas. La edad promedio fue de: 41,58± 3.7 años (rango 24-61), el peso: 57.1±2,3 Kg y la talla: 157.7 ±1.3 cm. Se determinó la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello de fémur y esqueleto total mediante un densitómetro DPX. Se evaluó por ultrasonido el calcáneo con un equipo Achilles. Tabla: Composición Corporal, Densidad Mineral Ósea y Evaluación por Ultrasonido

	Promedio±SD	Z-score±SD	P
L2-L4	1.00±0.04 g/cm <sup>2</sup>	-1.2±0.8	<0.001
Cuello fémur	0.89±0.03 g/cm <sup>2</sup>	-0.3±0.9	NS
Triángulo de Wards	0.75±0.05 g/cm <sup>2</sup>	-1.1±0.8	<0.001
Trocánter	0.68±0.03 g/cm <sup>2</sup>	-0.6±0.8	<0.05

Esqueleto Total	0.99±0.02 g/cm <sup>2</sup>	-1.5±0.3	<0.001
Masa Magra	34.6±1.2 Kg	-0.7±1.2	NS
Masa Grasa	19.9±1.8	-0.3±1.1	NS
Ultrasonido			
Índice "Rigidez"	76.3 %±3.24	-1.9±0.9	<0.001

Conclusiones: Respecto de la población normal la densidad mineral ósea está disminuida en columna lumbar, y esqueleto total así como el índice "rigidez" en ultrasonido. Esto a su vez se acompaña de pérdida de masa magra y de escasa disminución de masa grasa. La pérdida de la masa ósea en los pacientes hipertiroideos sin tratamiento es significativa, a pesar de lo cual es posible que otros factores además de la disminución de la densidad mineral ósea, contribuyan al aumento del riesgo de fractura en estos pacientes; en particular trastornos musculares asociados a la enfermedad o modificaciones de la microarquitectura ósea no detectados con la densitometría; pero sí por la exploración por ultrasonido.

1995

#### HIPERTIROIDISMO Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA. J.L. Mansur. Inst de la Columna Vertebral. La Plata.

Las hormonas tiroideas aumentan el turn-over óseo, y los pacientes con hipertiroidismo (HT) parecen estar en mayor riesgo de osteoporosis. Para tratar de aclarar este tema estudiamos la DMO de columna y cadera (Lunar DPX) a 10 mujeres (8 prem. y 2 postmenopáusicas) y a 2 hombres con enf. de G. Basedow pre-tratam., y se reevaluó el año a 5 de ellos (4 premenop. y 1 hombre) estando eutiroides (3 bajo trat. con Danantizol, y 2 post lodo 131). Se presenta además otra pac. que comenzó su HT estando medicada por osteopenia (con 2 DMO previas). RESULTADOS: *Basales*. De las 8 pac. premenop., 5 tuvieron una DMO menor a 1 D.St. (osteopenia=Op) en alguna región (2 en C.L., C.F., T.W. y Troc., 1 sólo en C.L., 1 sólo en C.F., y 1 sólo en Troc.). El peso de las pac Op fue menor (40,55,57, 58 y 59 Kg) que el de las 3 normales (50,62 y 66 Kg). Las 2 pac. con Op en todas las regiones (y DMO < 2 D.St. en alguna zona) fueron las únicas que llevaban más de 1 año de síntomas. Una pac. postmen. y un hombre tuvieron DMO baja. *Post-tratam.* todos tuvieron aumentos en CL,CF y Troc. En Troc. el cambio fue notable (16-29%), en normales y en Op. El aumento de peso fue de 5-12,5 Kg entre ambos estudios.

Pac.	Edad	Peso	--C. Lumb--	--C. Fem--	--T.W.--	--Troc--	
1.GH	49	58	0,920 -2,33	0,687 -2,44	0,522 -2,99	0,459 -3,01	
cambio		63	+4,24%	+14,70%	+29,10%	+19,60%	(Danant.)
2.SC	25	40	1,179 -0,17	0,815 -1,37	0,746 -1,26	0,695 -0,87	
cambio		47	+6,58%	+4,51%	+8,48%	+19,44%	(lodo)
3.NA	34	58	1,022 -1,49	0,919 -0,55	0,820 -0,70	0,724 -0,60	
cambio		64	+11,23%	+7,02%	+6,89%	+16,37%	(Danant.)
4.MEB	27	57	1,125 -0,62	0,892 -0,73	0,797 -0,87	0,590 -1,82	
cambio		67	+8,52%	+5,09%	+5,86%	+29,53%	(Danant.)
5.Vdl	48	57	1,010 -1,92	0,682 -3,24	0,557 -3,10	0,598 -3,02	
cambio		70	+6,10%	+9,05%	-4,92%	+19,78%	(lodo)

La pac. 4 recibió al mismo tiempo corticoides a dosis inmunosupresoras, calcio y vit D por padecer arteritis de Takayasu. La pac. con 2 DMO previas venía medicada con calcio + ipriflavona y había aumentado su densidad un 11%,13% y 2,8% (CL, CF y Tr.).Un año después, a los 3 meses de tener HT, bajó su DMO un 6,6%, 5% y 1,3%. CONCLUSIONES: 1) Sólo algunos pacientes presentan osteopenia en el momento del diagnóstico. 2) Ésta parece más probable a menor peso del pac. y mayor tiempo de síntomas previos. 3) La DMO mejora en todas las regiones. 4) Dada la magnitud del incremento de DMO en trocánter nos preguntemos cuánto influirá el aumento de peso en el cambio en esta zona.

#### EVOLUCIÓN DE LA MASA Y CALIDAD ÓSEA EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS EVALUADA POR ULTRASONIDO. C. Gomez Acotto, H. Niepomniszcze, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Departamento Medicina Interna. Sección Tiroides. División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires.

El hipertiroidismo provoca un aumento del turnover óseo, con resorción acelerada y rápida pérdida ósea que se evidencia en estos pacientes por una disminución de la densidad mineral ósea. La terapia antitiroidea parece restaurar la masa ósea, aunque los datos no son concluyentes. Nuestro objetivo fue medir los cambios en la densidad mineral ósea en columna lumbar, esqueleto total y cuello de fémur y ultrasonido en calcáneo en pacientes con enfermedad de Graves activa antes y después de 6 y 12 meses de tratamiento. Se evaluaron 24 mujeres, 10 de las cuales son postmenopáusicas. La edad promedio fue de 41± 12 años (rango 19-61), el peso: 57.± 9 Kg y la talla: 158 ±5 cm. Los valores hormonales en el momento del diagnóstico fueron: T3: 499 ± 185ng/dl y T4: 20.3 ± 4.1 ug/dl, TSH: <0.2uUI/ml. Catorce pacientes han completado seis meses de terapia. Se determinó la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello de fémur y esqueleto total mediante un densitómetro DPX. Se evaluó la masa ósea por ultrasonido del calcáneo con un equipo Achilles.Cambios después de seis meses de terapia n: 14 pacientes edad:40±13 años (rango 24-61)

	basal	6 meses	p
L2-L4(g/cm <sup>2</sup> )	0.979±0.1	1.028±1.2	<0.02
C. Femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0.832±0.2	0.852±0.1	NS
E. Total (g/cm <sup>2</sup> )	0.965±0.1	0.985±0.1	<0.06
Masa magra (Kg)	33.6±3.7	35.5±3.5	<0.01

Tejido Graso (Kg)	18.8±6.6	20±7	NS
SOS (m/S)	1507±22	1523±37	<0.001
BUA (dB/MHZ)	105.4±13	110±12	NS
"Rigidez" (%)	72±14	80±18	<0.01

Conclusiones: Los parámetros de ultrasonido en calcáneo están significativamente disminuidos con respecto a grupos control. La disminución es similar en ultrasonido (SOS, Rigidez) y densidad mineral ósea (L2-L4 y E. total) sugiriendo un interés potencial en el uso de estas mediciones en el seguimiento de los pacientes hipertiroideos. La densidad mineral ósea de columna lumbar y trocánter aumenta significativamente después de 6 meses de terapia (L2-L4: 4.7 %, Trocánter: 12.7%). Los resultados preliminares muestran un aumento significativo en los parámetros de ultrasonido SOS ( $p<0.05$ ) y "Rigidez" ( $p<0.01$ ) posttratamiento, así como de la masa magra.

1996

CAMBIOS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS POST-TERAPIA ANTITIROIDEA. C. Gómez Acotto, H. Nieponiniszczell, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Departamento Medicina Interna. Sección Tiroides. División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires.

El hipertiroidismo es una causa conocida de pérdida de peso y debilidad muscular. Esto se asocia con aumento del metabolismo con pérdida de masa magra y tejido graso. Hasta el momento no ha sido documentado este cambio con el método de absorciometría de rayos X. Nuestro objetivo fue medir los cambios en la composición corporal en pacientes con enfermedad de Graves activa antes y, después de 6 y 12 meses de tratamiento. Se evaluaron 12 mujeres, 6 de las cuales son postmenopáusicas. La edad promedio fue de:  $41 \pm 13$  años (rango 24-61), el peso:  $57 \pm 9$  Kg y la talla:  $158 \pm 5$  cm. Los valores hormonales en el momento del diagnóstico fueron: T3:  $499 \pm 185$  ng/dl y T4:  $20.3 \pm 4.1$  ug/dl, TSH:  $<0.2$  uUI/ml. Se determinó en los 12 pacientes la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello de fémur y esqueleto total mediante un densitómetro DPX (Lunar). edad promedio:  $40 \pm 13$  años (rango 24-61)

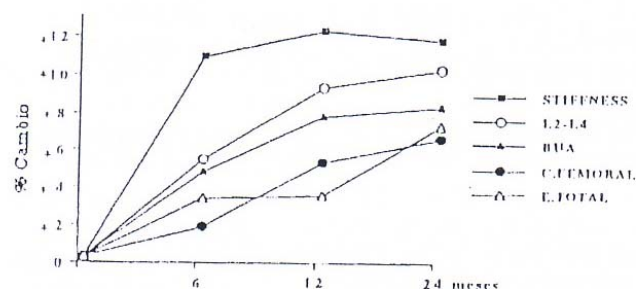
(Kg)	basal	z score	12 meses	z score	p
Fat arms	2.1± 0.9	-0.4± 0.8	2.9± 1.0	0.5± 1	<0.03
Fat legs	7.5± 2.9	-0.9 ± 1.3	7.8± 3.0	-0.5± 1.1	NS
Fat trunk	8.1± 2.9	0.1± 1.2	9.8± 3.7	0.6± 1.4	<0.04
Lean arms	3.7±0.7	0.05±1	4.5± 0.9	1.4± 1.2	<0.01
Lean legs	11.3±1.7	-1.4± 0.9	11.8± 1.3	-0.8± 1.1	NS
Lean trunk	16.9± 1.7	-0.1± 0.7	17.4± 1.0	-0.02± 0.8	<0.001

Conclusiones: La masa magra y grasa se encuentran disminuidas en los pacientes con hipertiroidismo en actividad con respecto a la población normal. La pérdida de masa magra y tejido graso es mayor a nivel de los miembros inferiores, -1.4 y -0.9 respectivamente. Estos resultados preliminares muestran que la disminución de tejido graso y masa magra en los pacientes hipertiroideos mejora con la terapia antitiroidea.

1997

DIFERENTE GRADO DE RECUPERACIÓN DEL HUESO TRABECULAR Y CORTICAL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS TRATADOS. C. Gómez Acotto, A.M.Schott, D. Hans, C. Mautalén, H. Niepomniszcze, P. J. Meunier. Sección Osteopatías Médicas y Sección Tiroides, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires y Unité 403, Pavillon F, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France.

Varios estudios transversales previos han demostrado pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de hueso cortical y trabecular en el hipertiroidismo. En un estudio previo se mostró que la DMO y los parámetros de ultrasonido medidos en el calcáneo eran significativamente bajos en los hipertiroideos con respecto al grupo control. La pérdida era similar (15%) entre ultrasonido (stiffness y SOS) y DMO (L2-L4) y esqueleto total, La terapia antitiroidea incrementa la densidad mineral ósea y los parámetros de ultrasonido. El diferente grado de recuperación a nivel de hueso trabecular y cortical no está bien establecido. Fueron evaluados doce mujeres con enfermedad de Graves: basal, 6, 12 y 24 meses postratamiento. La edad promedio  $\pm 1SD$  fue:  $44.2 \pm 1.3$  años (rango: 25-61) peso:  $57 \pm 2.3$  kg, talla:  $157 \pm 4$  cm. Tres pacientes fueron excluidas debido a recidiva de la enfermedad. Se determinó la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar, cuello de fémur y esqueleto total por densitometría de rayos X (DPX Lunar). Los parámetros de ultrasonido fueron medidos en el calcáneo (Achilles). Los resultados se observan en la figura:



La mayoría de la DMO de columna lumbar y los parámetros de ultrasonido es casi completa a los 12 meses. No se observó incremento significativo entre 12 y 24 meses. Por otro lado el aumento de la DMO del esqueleto total y el cuello femoral continúa luego de los 12 meses de estudio. Conclusiones: El tratamiento efectivo del hipertiroidismo produce recuperación (6 y 12 meses) de los parámetros de ultrasonido y DMO de columna lumbar (predominantemente hueso trabecular) y una recuperación más lenta pero sostenida del esqueleto total y cuello femoral (predominantemente hueso cortical). Sin embargo, no se observa restitución "ad integrum".

1999

OSTEOPORIS SECUNDARIA: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOQUÍMICAS EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES AMBULATORIOS. R. Guelman, L. Plantalech. Sector de Osteología. Serv.de Endocrinología y Med. Nuclear. Hospital Italiano de Bs.As.

Introducción: El erróneo uso de la densitometría ósea como único método diagnóstico de la osteoporosis ha llevado al subdiagnóstico de la osteoporosis secundaria. Así, la falta de indicación de un tratamiento adecuado para la enfermedad de base que causó o acentuó la disminución de la masa ósea, puede conducir al fracaso terapéutico. Objetivos: Establecer prevalencia y características de los pacientes con las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria. Materiales y métodos: Seleccionamos de nuestros consultorios las historias clínicas de los pacientes que consultaron para evaluación ósea, con T-Score de D.M.O. (Lunar® DPX-L) en raquis, fémur y radio, inferior a -1,5 en por lo menos una de las regiones, sin clínica evidente o diagnóstico previo de enfermedades que (además de la litiasis renal) afecten el metabolismo óseo, ni recibieran medicaciones que lo alteren. Se consideró los valores (en sangre y orina) de calcio, fósforo, creatinina y magnesio; fosfatasa alcalina (v.n.: h.190 UI/l), (OH)-prolina urinaria (v.n. h. 65 mg/24 hs.), PTH MM (v.n. h. 125 pg/ml) y 25(OH)-vitamina D (v.n.:16-74 ng/ml). Se efectuó el estudio estadístico por ANOVA. Resultados: De 364 pacientes, 59 (16,2%)-55 mujeres y 4 varones, de 63,5±3,4 años de edad tenían por lo menos una entidad patológica probablemente causante o agravante de su baja masa ósea: hipercalcemia tubular (n:12 ; 20,3%); hiperparatiroidismo 1ario (n: 12; 20,3%); hipovitaminosis D (n:11; 18,6%); hiperparatiroidismo 2ario (n: 10; 16,9%); enfermedad celíaca silente (n: 6; 10,2%); litiasis renal (n: 4; 6,8%); hepatopatía (n:3; 5,1%); mieloma múltiple (n:1; 1,8%). Los principales valores de laboratorio fueron: (media±ESM):

	Calcemia mg/dl	P sér. mg/dl	Mg sérico mg/dl	Fosfat. Alcalina (UI/l)	(OH)prol. 24 hs. mg/día	Ca/Cre. Urin.24 h mg/g	Reabs. Tubul.P %	Excr. Fr.Mg %
Hipercalc Tubular	9,22±0,1 n:12	3,2±0,2 n:10	2±0,1 n:4	124,5±11 n:12	47±7,4 n:8	445±52 (**) n:12	80,2±2,4 n:7	6,3±0,7 n:2
Litiasis	9,5±0,3 n:4	3,6±0,5 n:4	1,5±0,1 n:2	134±17,8 n:4	34,3±2,7 n:3	285±78 n:4	81,2±1,5 n:3	3,9 n:1
HPT 1ºario	10,5±0,2 n:12	3,2±0,2 n:8	2,4±0,5 n:3	158±23,2 n:11	45,6±7,7 n:5	259±40 n:12	77,6±3,6 n:8	5,2±2,3 n:3
HPT 2ºario	9,59±0,2 n:10	3,7±0,1 n:8	2,4±0,2 n:7	111,6±8 n:9	43,7±10,4 n:6	226±43 n:9	80±2,1 n:2	4,5±1 n:7
Hipovit.D	9,51±0,1 n:10	3,7±0,2 n:9	2,6±0,3 n:6	156,4±17 n:10	31,6±6,6 n:5	179±101 n:10	86,5±1 (+) n:8	5,6±1,6 n:6
Enferm. Celíaca	8,75±0,3 (*) n:6	4,1±0,3 n:5	2±0,12 n:5	134±17,2 n:5	51±16,5 n:3	73±17 (***) n:5	85,8±2 n:5	3,0±0,4 (++) n:5
Hepato- patía	9,6±0,2 n:3	3,5 n:1	2,1±0,1 n:1	121,6 n:1	20 n:1	264±48 n:3	92,9 n:1	N.E.

(\*):p<0,05 vs hiperparat. 1ario, 2ario e hipovitaminosis D (\*\*):p<0,01 vs hiperparat. 1ario, 2ario, hipovitaminosis D y e. celíaca (\*\*\*)p<0,04 vs las demás patologías (+): p<0,04 vs hipercalcemia, litiasis, hiperparat. 1ario y 2ario (++)p<0,001 vs hipercalcemia N.E.:No evaluado.

Conclusiones: 1) Un 16,2% de los pacientes padecía una enfermedad diferente de la osteoporosis primaria, siendo más frecuente el hiperparatiroidismo 1ario, la hipercalcemia tubular y el hiperparatiroidismo 2ario de causa no clara. En el último grupo hubo una tendencia a una menor calciuria y se plantea una probable malabsorción de calcio. 2) Resultaron útiles los índices de laboratorio como: una baja excreción fraccional de magnesio, que orienta hacia un déficit absorbivo intestinal y el RTP disminuído, que hace sospechar un hiperparatiroidismo.

2000

OSTEOPENIA EN PACIENTES CON HIV POSITIVO. ¿ES UN TRASTORNO METABÓLICO O UNA ADAPTACIÓN A CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL? G. Sequeira, A. Durán, N. Flaster, M. Losso, E.J.A. Roldán, E.M. Kerzberg. Centro de Referencia para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis, Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires y Grupo de Estudio de Inmunocomprometidos. Servicio de Reumatología, Hospital J.M. Mejía. Buenos Aires, Argentina.

Varios pacientes HIV positivos presentan osteopenias marcadas a una edad inusualmente temprana. Reciben medicaciones catabólicas para el hueso y con frecuencias pierden peso a expensas de la masa muscular. Se intenta discernir si la osteopenia de estos pacientes lleva a un estado de fragilidad verdadera o no. Se estudiaron 60 pacientes HIV positivos, en promedio 37,7±1,2 años. Se determinó composición corporal y densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y de ambos cuellos de fémur con equipo Lunar IQ (Lunar Corp, Madison, USA). Las distintas variables fueron comparadas por regresiones lineales y correlaciones múltiples. La muestra incluía un amplio rango de variables antropométricas, peso corporal 47 a 105 kg, alturas 1,48 a 1,68m y BMI 17,3 a 33,5; y un amplio rango de variables densitométricas t-score en DMO lumbar de -4 a 2,7; en cuello de fémur -3,7 a 3,1 y CMO de cuerpo entero de -4 a 2,6, por lo que se la consideró adecuada para este estudio de correlaciones. El hallazgo de mayor interés consistió en una dependencia entre la masa ósea, estimada por DMO o por el z-score



con el BMI de los individuos. El BMI y el CMO de cuerpo entero tienen una correlación moderada de 0,64 ( $p < 0,05$ ). A ello contribuye más el peso corporal ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ) que la altura ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,05$ ). Es decir que la robustez del cuerpo tiende a asociarse con el contenido total de mineral. Además, en esta muestra la DMO de ambos fémures presentó correlación elevada,  $r = 0,95$  ( $p < 0,001$ ). Cualquier DMO de fémur se asoció más al CMO de cuerpo entero ( $r = 0,72$  y  $0,74$ ;  $p < 0,05$ ) que la DMO de columna lumbar ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ). La correlación entre las DMO de fémures y columna fue de sólo 0,53 ( $p < 0,05$ ) y la de fémur izquierdo con el BMI de 0,58 ( $p < 0,05$ ). Los resultados no demuestran que existan componentes regionales que determinen una variación significativa del CMO de cuerpo entero. En cambio existe una asociación con la masa del cuerpo entero, que sugiere que las osteopenias de los sujetos con HIV positivo se asocian en gran parte a la pérdida de robustez corporal. Se sugiere asimismo, que la tecnología DEXA de cuerpo entero puede ser utilizada para asociar datos de un modo dinámico, que de mayor certeza al diagnóstico de fragilidad ósea en un paciente dado.

2001

COMPOSICIÓN CORPORAL POR DEXA EN PACIENTE HIV/SIDA. A.M. Galich, R. Guelman, J. Fassi, M. Buttazzoni, W. Belloso, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. Capital Federal.

Después de 20 años de la primera descripción del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) la sobrevida de estos pacientes se ha prolongado por la incorporación de drogas retrovirales. Al mismo tiempo se han desarrollado complicaciones como la redistribución de tejido adiposo (síndrome de lipodistrofia) y osteopenia/osteoporosis. Objetivos: Evaluar la presencia de osteopenia/osteoporosis y redistribución grasa como componente de lipodistrofia en pacientes con HIV/SIDA mediante la utilización de DEXA. Métodos: Se estudiaron 29 pacientes con HIV/SIDA con edad promedio de 37,9 a. (18-60), 6 mujeres y 23 varones que se clasificaron según los criterios del Centro de Control y Prevención de las Enfermedades como en estadio A (23), B (1) o C (5). Recibían tratamiento combinado de retrovirales entre ellos inhibidores de las proteasas. Se determinó el índice de masa corporal ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) fue 24 ( $DS \pm 2,8$ ). La evolución promedio de la enfermedad fue de 47,3 meses (rango 2-143). Se realizó DMO de raquis antero-posterior, composición corporal por DEXA y TAC abdominal. Se midió el índice cintura/cadera (cm), la relación tronco/piernas (DEXA) y la relación de grasa visceral/subcutánea a nivel de L4 (TAC). No se incluyen en esta presentación los valores lipídicos. Dado el escaso número de mujeres se analizaron sólo los datos masculinos. Se consideró indicador de la presencia de redistribución grasa la relación cintura/cadera  $> 0,90$  y la relación tronco/piernas  $> 1$ .

Resultados:

pacientes	L2-L4 (gr/cm <sup>2</sup> )	cintura/cadera	tronco/piernas	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )
varones (23)	1.182±0.127	0.95±0.051	1.65±0.500	23.57±2.63
varones (10)	1.042±0.054	0.96±0.032	1.65±0.497	23.65±2.92

El 43% de los varones presentaron osteopenia en raquis lumbar (T-Score  $< -1$ ). Hubo correlación entre el índice cintura/cadera (cm) y la relación tronco/piernas por DEXA ( $r = 0,63$  -  $p < 0,001$ ). Conclusiones: El índice tronco/piernas por DEXA podría ser usado para la evaluación de la redistribución grasa secundaria a la medicación antirretroviral. La elevada incidencia de osteopenia en esta población masculina joven obliga al estudio del metabolismo óseo en pacientes HIV/SIDA.

2002

ASPECTOS RADIOGRAFICOS DEL HUESO DE CRESTA ILIACA. IMPLICANCIA EN BIOPSIAS OSEAS METABOLICAS. ESTUDIO PRELIMINAR. L.A. García, E.H. Santini Araujo, M.L. Paparella, D. Brandizzi, R.L. Cabrini. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires y División de Patología, Departamento de Radiobiología, Comisión Nacional de Energía Atómica.

Objetivos: Estudiar los valores obtenidos de la imagen radiográfica y sus características en las muestras de crestas ilíacas de individuos sin patologías demostrables. Materiales y Métodos: Se obtuvieron 50 muestras de crestas ilíacas, correspondiente al sector de la espina ilíaca ántero-superior. La muestra, de forma triangular, tiene 5 cm. de longitud en el eje mayor. De cada muestra se seccionaron dos fragmentos, perpendiculares a la espina ilíaca, de 0.5 cm. de ancho por 3 cm. de longitud. Se seleccionó uno de ellos para estudio radiográfico; la imagen radiográfica se digitalizó mediante un CCD y sobre esta se realizó el análisis densitométrico mediante un analizador de imágenes. Resultados: El estudio densitométrico de los rayos X se realizó en cada una de las muestras, comparando el volumen de la cresta ilíaca, su densidad radiográfica y la edad. Se obtuvo una correlación positiva entre: el valor del pico máximo con el área de la muestra estudiada ( $p < 0,0001$ ), y el ancho de la muestra con la edad; la correlación fue negativa cuando se comparó la edad con el área de la muestra, y la densidad con la edad. Conclusión: Existe una relación inversamente proporcional entre el volumen de la cresta ilíaca y su densidad radiográfica con respecto a la edad. Posteriormente, se completará este estudio con análisis complementarios de morfometría, porosimetría y evaluación del contenido de calcio.

2005

CASO CLINICO: EL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO ORAL NORMALIZÓ LA COLUMNA EN UNA NIÑA CON DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y APLASTAMIENTOS VERTEBRALES. C. Tau, R. Russo. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología y Reumatología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires.

Osteoporosis severa y fracturas son efectos secundarios frecuentes al tratamiento prolongado con corticoides en niños y adultos. Presentamos un caso clínico de una niña con Dermatomiositis Juvenil (DMJ) diagnosticada a los 5 años de edad, momento que inició tratamiento con metilprednisona 2 mg/kg/día, metotrexate

20 mg/semana e hidroxycloquinina, tratamiento que fue descendiendo en forma paulatina. Consultó a los 11 años de edad por dolor espinal espontáneo, coincidiendo con la tercera recaída de su enfermedad. Al examen físico presentaba síndrome de Cushing, dolor a la palpación espinal dorsal y lumbar, y vasculitis cutánea. Su peso fue de 40.3 kg (P: 75) y su talla 122.5 cm (Z-Score -2.44). Por su recaída se indicó metotrexate, vitamina D 2000 UI/día y metilprednisona a altas dosis que fue disminuyendo y fue reemplazada después por deflazacort 30 mg/día. La dosis acumulada de corticoides fue de 24,7 gr. Radiológicamente presentaba osteoporosis severa con múltiples aplastamientos vertebrales: disminución de altura de los cuerpos vertebrales 3ª, 4ª y 5ª lumbares y acúñamientos de las 11ª, 12ª dorsales, 1ª y 2ª lumbares. La densidad mineral ósea lumbar (L2-L4, Prodigy, Lunar) fue de 0.36 g/cm (Z-Score: -5.7). Los datos de laboratorio mostraron niveles séricos de 25-hidroxivitamina D disminuidos (13 ng/ml) y calciuria elevada (4.4 mg/kg/día, v.n.: <4 mg/kg/día). Bajo consentimiento informado de los padres, inició tratamiento con alendronato oral (ALD) 10 mg/día (provisto gentilmente por Laboratorios Elea Argentina) y calcio 500 mg. A los 3 meses de tratamiento el dolor espinal espontáneo desapareció persistiendo a la palpación. A los 6 meses (11 años y 9 meses de edad) manifestaba franca mejoría, la talla era de 126 cm (Z-Score -2.32), las radiografías de columna mostraban signos de remineralización persistiendo la osteopenia y los acúñamientos vertebrales. Al año de tratamiento (12 años y 3 meses), talla de 127 cm, (Z-Score -2.50), presentó la 4ª recaída de DMJ con aumento de enzimas (LDH 2.166 UI/L, CPK: 14.244 UI/L). Las radiografías mostraban vértebras en remineralización con aumento de alturas de todos los cuerpos vertebrales, persistiendo acúñamientos en 11ª, 12ª dorsales y 1ª lumbar. La DXA mostraba L2-L4: 0.64, Z-Score: -2.6, 78% de aumento de masa ósea lumbar. La 25OHD continuaba en el límite inferior (14 ng/ml) por lo que se aumentó vitamina D 25.000 UI iniciando ALD 70 mg/semana. Ante esta nueva recaída que mostraba signos de severidad (discapacidad funcional grado IV, postración), se suspendió el deflazacort y se recomenzó con metilprednisona 68 mg/día (2mg/kg/día), iniciando gammaglobulina ev a 2 mg/kg/dosis mensual y ciclofosfamida 2 mg/kg/día. La mejoría fue lenta pero sostenida. Por frecuentes episodios de hipercalciuria se debió agregar hidroclorotiazida 25 mg/día durante 4 meses. Durante el 2º año de ALD la talla fue de 135 cm, Z-Score -2.56, su masa ósea lumbar mejoró 8% (L2-L4: 0.69g/cm2, Z-Score -3.1), y durante el 3º año de ALD que coincidió con la menarca (14 años y 3 meses), la masa ósea lumbar tuvo un aumento de 25% (L2-L4 0.86 gr/cm2, Z-Score -1.9), pero la talla tuvo muy poco progreso: 136 cm (Z-Score -3.35). Las radiografías mostraban remineralización completa de todos los cuerpos vertebrales y la 25OHD se normalizó (27ng/ml).

Los disfosfonatos deben usarse con cautela en pediatría, debiendo monitorearse parámetros bioquímicos en forma periódica durante su utilización. Nuestra paciente con Dermatomiositis Juvenil tratada con distintas drogas, que presentó osteoporosis severa y múltiples aplastamientos vertebrales dorsales y lumbares con intenso dolor óseo, estuvo muy beneficiada por la terapia de alendronato oral. Esta importante recuperación de masa ósea ha sido probablemente influida por los cambios hormonales de la pubertad. Aunque la vía endovenosa es considerada más efectiva en osteoporosis severa, este caso muestra que el uso de disfosfonatos orales es una alternativa en el contexto de una enfermedad reumática como la presentada en este trabajo.

## RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR)

[Volver a índice](#)

2003

ASOCIACION ENTRE EL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE VITAMINA D, LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL FENOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER. A. Pérez, L. Silvano, M. Moore, L. Muñoz, M. Binci, G. Sobrero, E. Pretel, A. Boyanovsky, V. Centeno, V. Elías, M.R. Ulla, M. Miras, N. Tolosa de Talamoni. Hospital de Niños, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

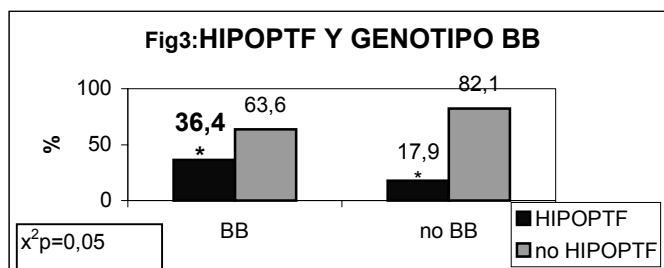
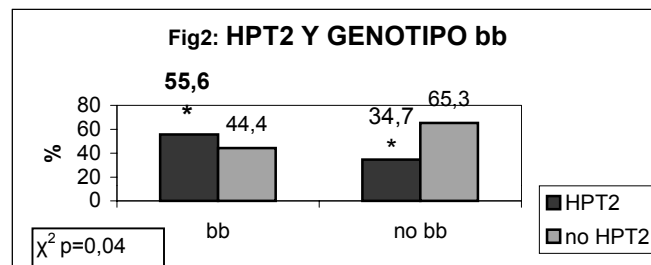
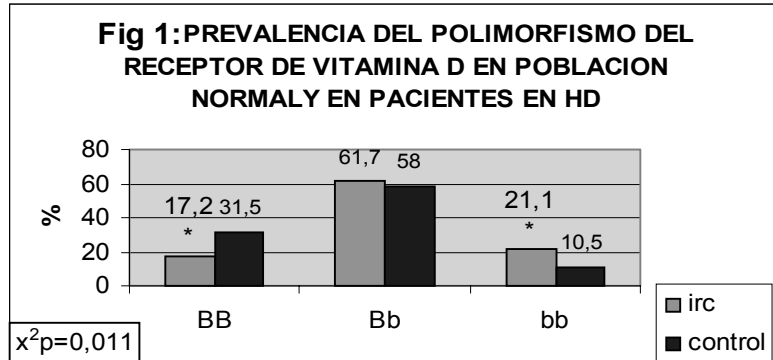
Se ha descrito un número de anomalías esqueléticas características en el Síndrome de Turner (ST), entre las cuales se incluye la osteopenia asintomática. No se conoce aún si la formación ósea disminuida refleja un defecto intrínseco del hueso debido a la pérdida de material del cromosoma "X", o si está relacionada con anomalías hormonales o una combinación de ambos. El objetivo de este trabajo fue determinar el genotipo del receptor de vitamina D (VDR) y del receptor de estrógeno (ER) en pacientes con ST, en relación con su cariotipo, fenotipo y diferentes variables asociadas al metabolismo fosfocálcico. Sujetos y Métodos: Se aisló ADN de sangre entera de 41 pacientes con ST (edad cronológica media: 15.1 ± 5.8 años; rango: 5.9-26.7). Se determinaron los genotipos de VDR y ER mediante el uso de enzimas de restricción: Bsm I (VDR) y Xba I (ER) Pvu II (ER). Se midió calcio, fósforo, PTH-molécula intacta, 25(OH)D<sub>3</sub>, osteocalcina N-Mid y beta-Crosslaps (ECLIA). El cariotipo fue efectuado con técnicas de bandeado cromosómico. La densidad mineral ósea (DMO) se analizó en fémur y columna lumbar, por absorción de rayos X de energía dual. Los análisis estadísticos empleados incluyeron el test de Student, análisis de varianza y prueba de Chi-cuadrado. Resultados: 30 pacientes (73,2%) presentaron cariotipo 45,X y el resto diferentes mosaicismos. La distribución de los genotipos fue BB 12,2 %, Bb 73,2 % y bb 14,6 % (Bsm I); PP 7,3 %, Pp 53,7 %, pp 39,3 % (Pvu II) y XX 9,8 %, Xx 41,5 %, xx 48,8 % (Xba I). El genotipo bb fue significativamente más frecuente en pacientes con fenotipo severo respecto a las formas moderadas (33,3 % vs 3,8 %;  $\chi^2$ , P < 0,05). El score Z de la DMO femoral mostró una variación significativa en relación con los genotipos VDR (ANOVA, P < 0,05). No se demostró asociación entre genotipos ER con la DMO ni tampoco entre genotipos VDR y ER con los cariotipos. Los parámetros bioquímicos no mostraron diferencias en relación con el cariotipo y el genotipo. Conclusiones: Los resultados indican una asociación significativa entre el genotipo de VDR con el fenotipo y la DMO femoral en pacientes con ST. Los pacientes con el genotipo bb tienen más baja DMO y fenotipo severo.

**POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL RECEPTOR DE VITAMINA D Y DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS EN MUJERES PRE Y PERIMENOPÁUSICAS DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA: ANALISIS DE ASOCIACION CON LA DENSIDAD MINERAL OSEA.** N. Tolosa de Talamoni, A. Pérez, M.R. Ulla, E.V. Elías, E.M. Pretel, M. Mammana, S. Babiní, M.E. Binci, J.A. Talamoni, B. Costero, G. Díaz de Barboza. Cát. de Bioq. y Biol. Mol., F. Cs. Médicas, Univ. Nac. de Córdoba y Centro de Endocrinología, Osteología y Metabolismo

El objetivo del estudio fue conocer si existe asociación de los valores de densidad mineral ósea (DMO) con los genotipos de los genes del receptor de vitamina D (RVD) y del receptor de estrógenos (RE) y con los hábitos de vida en mujeres pre y perimenopáusicas de la ciudad de Córdoba y alrededores. Sujetos y métodos: Se estudiaron 210 mujeres pre y perimenopáusicas, las cuales para algunos análisis de datos se dividieron en tres grupos etarios: 20-30 años, 31-40 años y 41-55 años. A todas ellas se les hizo una encuesta para evaluar los hábitos de tabaquismo, ingesta de alcohol y actividad física. A partir de sangre entera se obtuvo ADN y los genotipos de RVD y RE se determinaron por la técnica de PCR-RFLP utilizando primers específicos. Se determinó calcemia y fosfatemia por técnicas estándares, PTH por IRMA y  $\beta$ -CrossLaps por ECLIA. La DMO del cuello de fémur y espina lumbar se midió con un densitómetro Norland XR 36, QuickScan. Los análisis estadísticos (ANOVA y test de Tukey) excepto el test de X<sup>2</sup> se efectuaron utilizando el programa SPSS 9.0. Resultados: Los valores de calcemia y de PTH séricos fueron similares en los 3 grupos etarios. La fosfatemia y los valores de  $\beta$ -CrossLaps disminuyeron con la edad. La DMO de cuello femoral fue similar en los 3 grupos etarios mientras que la DMO de columna lumbar L2-L4 fue menor en el grupo de las mujeres mayores ( $P < 0,001$ ). El tabaquismo, la ingesta de alcohol ni la actividad física incidieron significativamente sobre la DMO de columna o fémur en los diferentes grupos etarios. La DMO (media  $\pm$  error estándar) de columna lumbar en relación con los genotipos del RVD fue la siguiente: mujeres entre 20-30 años (BB: 1,1195 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0373; Bb: 1,0696g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0210 y bb: 1,0576 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0281), mujeres entre 31-40 años (BB: 1,0980 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0990; Bb: 1,1020 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0201 y bb: 1,0448 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0373) y mujeres entre 41-55 años (BB: 1,1032 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0324; Bb: 1,0951 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0282 y bb: 1,0819 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,0309). No se observaron diferencias en la DMO de columna lumbar y de cuello fémur asociadas a algún genotipo particular del RVD o del RE. Conclusión: El polimorfismo del gen del RVD y del gen del RE en mujeres pre y perimenopáusicas sanas de la ciudad de Córdoba y alrededores no influye en la adquisición de masa ósea reflejada a través de la DMO, tanto en cuello de fémur como en columna lumbar. La moderación en la ingesta de alcohol, el tabaquismo y la actividad física tampoco influyen sobre la DMO de tales sitios del esqueleto.

**POLIMORFISMO DEL RECEPTOR DE VITAMINA D Y FUNCION PARATIROIDEA EN INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS.** M. Buttazzoni, G. Rosa Diez, N. Fernandez, R. Darquier, S. Crucelegui, S. Copelli, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Nefrología del Hospital Italiano de Bs As. Depto de Biología Universidad CAECE

Introducción: Las variantes alélicas del receptor de Vitamina D (RVD) presentan diferente actividad biológica en la célula paratiroidea, modulando la síntesis de parathormona (PTH) según su afinidad por el calcitriol. Estos polimorfismos estarían implicados en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario (HPT2). Existen evidencias que el polimorfismo del RVD condiciona el HPT2 en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en estadio pre-dialítico. Sin embargo poco se conoce sobre su influencia en el HPT2 de pacientes con IRCT en hemodiálisis (HD). Objetivo: A- Evaluar la prevalencia del polimorfismo BsmI del RVD en pacientes con IRCT en HD. B- determinar si existe predisposición genética para el desarrollo de HPT2 y/ o hipoparatiroidismo funcional -hueso adinámico-(HIPOPTF). Población y Métodos: Se evaluó el polimorfismo BsmI del RVD en 128 pacientes con IRC en HD (72 varones y 52 mujeres de edad x: 55  $\pm$  16 años ) y en 105 voluntarios sanos (59 varones y 46 mujeres). Los pacientes se dividieron según el valor de PTH: mayor de 300 (HPT2) y PTH menor de 100 (HIPOPTF) y se correlacionaron con el genotipo bb, Bb y BB. 1-Extracción y purificación de ADN: Este se obtuvo de leucocitos de sangre periférica mediante una técnica modificada que incluye la lisis celular en presencia de proteinasa K y purificación por extracción con fenol-cloroformo-isoamílico. 2-Técnica de PCR /enzimas de restricción: Se realizó la amplificación génica por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), obteniéndose oligoprimers específicos para la presencia (bb) o ausencia (BB) del intrón 8 del VDR. Se realiza la digestión enzimática del producto de amplificación con la enzima de BsmI que permitirá analizar el polimorfismo (bb) en presencia del intrón 8. Para registrar el corte enzimático se complementó con electroforesis en geles de poliacrilamida al 8%.4-Se realizó dosaje de calcemia (Ca), fosfatemia (P), fosfatasa alcalina (FAL), parathormona intacta (PTHi). 5-En el estudio estadístico se utilizó análisis de regresión lineal y  $\chi^2$ . Resultados: En la población con IRCT se observó Ca 9.1  $\pm$  0.8 mg/dl, P 5  $\pm$  1.8 mg/dl, producto fosfocálcico 46.3  $\pm$  17, FAL 199  $\pm$  270 UI, PTHi 203 $\pm$ 343 pg/ml, tiempo medio de hemodiálisis 45 $\pm$ 40 meses.



## MORFOMETRÍA

[Volver a índice](#)

1991

EVALUACIÓN DE LA MORFOMETRÍA DE CUERPOS VERTEBRALES EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE PACIENTES EN RIESGO DE DESARROLLAR OSTEOPOROSIS. R.C.Puche. M. Morosano A. Masoni. N. Perez Jimeno, R. Tozzini, R.Bocanera. Laboratorio de Biología Ósea y Centro de Estudios de Climatedio, Facultad de Medicina, Rosario.

Con el objeto de establecer un criterio destinado a identificar precozmente a las personas en riesgo de desarrollar osteoporosis vertebral, se investigó la historia natural del acúñamiento de 9 vértebras (torácicas 4 a 12), medidas en grados sexagesimales. El procedimiento es accesible, de bajo costo y produce variables continuas. Se analizaron las radiografías de 274 menopáusicas, de 40 a 80 años de edad. El acúñamiento progresa en función de la edad de forma exponencial sólo hasta los 65-70 años, siguiendo la función  $\text{Ángulo} = A \exp k \cdot \text{Edad}$ . Las vértebras analizadas aumentan su acúñamiento siguiendo funciones que no discrepan significativamente en la constante de tiempo ( $k=0.0578 \pm 0.12/\text{año}$ ). El valor de acúñamiento es función del valor inicial ("A") del ángulo de cada vértebra al inicio de la menopausia. Las pacientes se calificaron como normales (N), observadas (O) o a tratar (T), si los valores hallados se encontraban dentro del intervalo de confianza del 95% (N), entre 95% y 99% (O) y fuera de los límites del 99% (T) de una muestra de 40 mujeres normales no menopáusicas. Se encontró una asociación significativa entre la edad ( $X = 38.98$ ,  $P < 0.001$ ) y el tiempo de amenorrea ( $X = 17.78$ ,  $P < 0.05$ ) con la calificación aludida. Los resultados obtenidos son lo suficientemente alentadores para considerar este criterio como de valor pronostico en pacientes menopáusicas asintomáticas.

1993

EL CRÓNICO MANTENIMIENTO DE ELEVADO TURNOVER ÓSEO COMO FACTOR DEL AUMENTO DE LA CIFOSIS DORSAL DE MUJERES DE 35 A 55 AÑOS DE EDAD. M. Morosano, R.C. Puche, A. Masoni, H. Abranzon, S. Lioi, N. Perez Jimeno, J.C. Podadera, R. Bocanera, G. Poudes, A. Roberti, R. Tozzini. Laboratorio de Biología Ósea y Centro de Estudios del Climaterio, Facultad de Medicina, y Centro de Estudios Rodiológicos, Rosario.

Se efectuó la anamnesis alimentaria y se midió la absorción intestinal de calcio, la cifosis torácica (medida en grados, T4 a T12), la excreción diaria de hidroxiprolina, la retención de flúor después de una dosis no terapéutica de NaF y la fosfatasa alcalina sérica en 40 mujeres de 35 a 55 años de edad concurrentes al Consultorio de Climaterio del Servicio de Ginecología. Se observó una significativa correlación entre la cifosis torácica y la absorción intestinal de calcio (Grados vs. Abs. Calcio,  $r=0.86$ ,  $P<0.001$ ). Al investigar este resultado inesperado se observó que la absorción de calcio está negativamente correlacionada con la ingesta diaria de calcio. Las pacientes con mayores cifosis son aquellas que exhiben las mejores absorciones de calcio asociadas a dietas crónicamente pobres en calcio y con aumento del turnover óseo inferido por los valores normales-elevados de la excreción de hidroxiprolina, actividad de la fosfatasa alcalina sérica y la retención corporal de fluoruro. Como hipótesis se concluye que el aumento de la cifosis, entre la finalización del desarrollo corporal y la menopausia no requeriría obligatoriamente el supuesto de fracturas trabeculares sino el crónico mantenimiento de alto turnover óseo.

1995

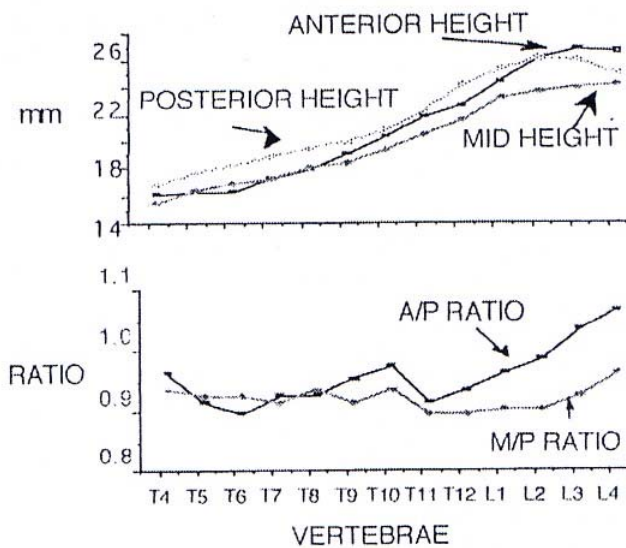
EVALUACIÓN DE LAS DEFORMIDADES VERTEBRALES MEDIANTE MORFOMETRÍA VERTEBRAL Y SU COMPARACIÓN CON RADIOLOGÍA. A. Bagur, E. Vega, G. Ghiringhelli, C. Gomez Acotto, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

La morfometría vertebral (MXA) es un método que mediante absorciometría de rayos x evalúa automáticamente la altura vertebral. Los objetivos de este estudio fueron: a) evaluar las alturas vertebrales mediante MXA y comparar los resultados obtenidos con radiografías (Rx) de columna dorsal y lumbar en posición lateral. b) Evaluar los resultados de las radiografías analizadas por dos observadores en forma independiente. Se estudió una población de 29 mujeres: 7 normales y 22 osteoporóticas con uno o más aplastamientos vertebrales. Se realizaron MXA de la columna dorsal y lumbar con un equipo Expert (Lunar). El rastreo comenzó en la vértebra torácica 4 hasta la lumbar 4. Se evaluaron los siguientes cocientes: anterior/posterior para detectar acunamientos, medio/posterior para detectar biconcavidades y el promedio de las alturas anterior, media y posterior para detectar compresiones. Simultáneamente se analizaron visualmente las radiografías de la columna dorsal y lumbar en posición lateral. Las radiografías fueron analizadas por dos observadores. Los estudios de las 7 mujeres normales coincidieron en un 100% al ser estudiados con MXA y Rx. En las 22 mujeres osteoporóticas se analizaron aproximadamente un total de 242 vértebras por ambos métodos (MXA y Rx) obteniendo los siguientes resultados: A) 161 vértebras fueron normales por ambos métodos B) 44 vértebras fueron anormales por ambos métodos. Las vértebras normales y anormales detectadas por ambos métodos suman un total de 205 (85%). C) 27 vértebras fueron anormales por MXA (11 %) D) 10 vértebras fueron anormales por Rx (4%). Asimismo se evaluó en 14 pacientes la correlación de la observación radiológica realizada por dos observadores en forma independiente: se evaluaron 154 vértebras de las cuales 115 fueron detectadas como normales por los dos observadores (75%), 30 vértebras fueron detectadas anormales por los dos observadores (19.5%), 5 vértebras fueron detectadas anormales por uno de los observadores (3%) y 4 por el otro observador (2.5%). Conclusiones: 1- La MXA se correlacionó con la radiología en un 85% de los casos, detectó lesiones incipientes en el 11% de los casos. En la radiología se detectaron un 4% de lesiones que no fueron visualizados por MXA. 2- El análisis de las radiografías realizado por dos observadores mostró una correlación entre ambos del 95%, el 5% restante no coincidió con la MXA. Este nuevo método permitiría evaluar en pacientes osteoporóticos la presencia de fracturas iniciales y su evolución bajo los diferentes tratamientos para osteoporosis.

1996

MORFOMETRÍA VERTEBRAL: VALORES NORMALES EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS. A. Bagur, F. Solís, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

La morfometría por absorciometría de rayos X (MXA) es un nuevo método para evaluar deformidades vertebrales. El objetivo del estudio fue determinar las dimensiones vertebrales en mujeres premenopáusicas. Se utilizó un equipo Expert XL y los datos fueron analizados con un programa versión 1.52. Los rastreos laterales se obtuvieron desde T4 hasta L4. Cincuenta y dos mujeres de 21-30, 31-40, y 41-50 años con ciclos menstruales normales y sin enfermedades óseas fueron estudiadas. No hubo diferencias significativas entre las 3 décadas por lo que se consideró para su análisis un solo grupo. Las alturas anterior (A), media (M) y posterior (P) y los cocientes A/P, M/P se calcularon en la población. Los resultados se muestran a continuación:



Conclusiones: Se obtuvieron los valores normales de morfometría vertebral para mujeres premenopáusicas. No hubo diferencias significativas en las dimensiones vertebrales al dividir a la población en décadas (III, IV y V décadas). Los resultados pueden ser utilizados para su comparación en distintas enfermedades esqueléticas.

1997

UTILIDAD DE LA MORFOMETRÍA VERTEBRAL PARA LA DETECCIÓN DE MUJERES CON FRACTURAS VERTEBRALES. E. Vega, A. Bagur, B. Oliveri, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

La morfometría vertebral por absorciometría de rayos (MVX) es un método recientemente desarrollado para la determinación de las deformaciones vertebrales. El propósito de este trabajo fue utilizar la MVX como una técnica que permite la detección de las fracturas osteoporóticas vertebrales para la inclusión de pacientes en un ensayo clínico. Se interrogó un grupo de 254 mujeres entre 50 a 81 años de edad, que concurren en respuesta a un aviso periódico buscando pacientes con fracturas vertebrales. Finalmente 186 mujeres fueron enviadas para la realización de una MVX. Se obtuvieron mediciones desde T4 a L4 (Lunar Expert, versión 1.63) en menos de 1 minuto. El análisis fue semi-automático. Las vértebras fueron consideradas anormales de acuerdo con los siguientes criterios: "Deformadas" si al menos una de las relaciones entre las alturas vertebrales (antero-posterior, medio-posterior) o el promedio de las alturas estaba entre -3DS a -4DS y "Fracturadas" si dichos valores eran menores a -4DS comparado con los controles. Los valores normales en nuestra población fueron similares a los valores de Estados Unidos. Solo el 41% de estas mujeres (54 pacientes:  $67.4 \pm 6.9$  años de edad) presentaron anomalías vertebrales por MVX. Estas pacientes se realizaron radiografías laterales de columna dorsal y lumbar. Mediante las radiografías, las fracturas vertebrales fueron definidas como leves, moderadas o severas cuando la disminución en la altura anterior, central o posterior era, al menos, de 20-25%, 25-40% y más del 40% respectivamente. Se efectuó también una historia clínica breve, donde se interrogó principalmente sobre la ocurrencia de episodios de dolor dorso-lumbar agudo, compatibles con fracturas vertebrales. Los resultados comparativos entre la evaluación por radiología y MVX fueron los siguientes:

Criterio	n	Edad Años	Radiología (Fracturas)			Episodio doloroso agudo
			Ninguna	Leve	moderada / severa	
"Deformada"	30	66.4	11 (37%)	14 (47%)	5 (17%)	4/24 (17%)
"Fracturada"	24	69.3	0	1 (4%)	23 (96%)	14/24 (58%)

Conclusión: De los pacientes con "fracturas" por MVX: el 96% tenían fracturas moderadas a severas mediante radiología y el 58% presentaban un episodio previo de dolor vertebral agudo. De los pacientes con "deformaciones" por MVX, 63% tenía fracturas, aunque la mayoría eran leves; el 17% había presentado episodios previos de dolor agudo. La MVX parece ser un método muy rápido y eficaz para seleccionar pacientes con fracturas vertebrales para un ensayo clínico. El criterio de -4DS para las fracturas vertebrales no presentó falsos positivos y estuvo asociado con episodios clínicos sintomáticos de fracturas vertebrales.

1999

EFFECTO DE LA EDAD Y DEL GENOTIPO SOBRE LA MORFOMETRÍA FEMORAL EN RATONES CBI. E. van Brussel, L. Hinrichsen, M.T. Font. Instituto de Genética Experimental, Fac. Cs. Médicas, U.N.R. Rosario, e-mail: hinrich@fmedic.unr.edu.ar

Existe evidencia de que la masa ósea máxima se encuentra bajo control genético, sin embargo hay pocos estudios que analicen su evolución desde edades tempranas hasta la madurez. En este trabajo analizamos las características morfométricas del fémur en diferentes edades, en líneas de ratones que presentan relaciones biomasa/esqueleto diferentes por efecto de la selección. Se utilizaron 10 machos y 10 hembras de las líneas C Bi+(armónicamente grande), C Bi- (pequeña), C Bi/L (longilínea), C Bi/C (compacta) y C Bi (control no seleccionado), que se sacrificaron a los 21, 42, 63 y 120 días de edad. Se extirparon y disecaron ambos fémures y se midió su longitud con un calibre. El fémur derecho se deshidrató para determinar su peso y el izquierdo se procesó para medir, en la zona media del cilindro diafisario, el área diafisaria total ( $A_T$ ) y medular, con un analizador de imágenes. El índice de espesor cortical (IEC), que estima la densidad ósea, se calculó como área cortical por unidad de área de la diáfisis. Las diferencias entre líneas se evaluaron con un ANOVA que permitió estimar el efecto de genotipo, edad y sexo en cada variable medida. Las líneas difirieron significativamente en longitud y peso femoral en el lapso de edades estudiado ( $p < 0.001$ ). En peso se observó también un efecto de sexo que sugiere que cada grupo genotipo x sexo aumenta su masa femoral con una velocidad distinta.  $A_T$  mostró efecto del genotipo en todas las edades ( $p < 0.001$ ); en general, el valor máximo se alcanzó entre los 42 y 63 días, y se mantuvo (excepto en C Bi/C) hasta los 120 días. C Bi+ tuvo un  $A_T$  mayor que C Bi- y ambas se diferenciaron de C Bi. C Bi/C difirió de C Bi/L y C Bi, y presentó, hasta los 63 días, el  $A_T$  más grande. Las líneas difirieron en el IEC en todas las edades ( $p < 0.001$ ). IEC tuvo un valor mínimo a los 21 días y, en general, alcanzó su valor máximo a los 42 días. Los animales C Bi/L tuvieron los valores más bajos mientras que los ratones C Bi/C fueron los de mayor IEC. No se observaron diferencias entre sexos en esta variable. Se encontraron diferencias morfo e histomorfométricas notables en líneas de ratones fenotípicamente normales. Estas diferencias, que se observan desde el destete (21 días) hasta que se completa la maduración del esqueleto (120 días), son de naturaleza genética ya que factores ambientales que pueden afectar el esqueleto fueron similares en todas las líneas en el tiempo en que se desarrolló el estudio. Las diferencias pueden estar asociadas, en parte, a diferencias en tamaño corporal (estimado por el peso corporal) como se ha descrito en otros modelos experimentales y en humanos.

2000

RELACIONES ENTRE LA MORFOMETRÍA METACARPIANA (MM), LA DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO) LUMBAR Y LA FRACTURA (Fx) VERTEBRAL. H. Claus-Hermberg, M.J. Pozzo, M.P. Lozano Bullrich. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina

La MM ha sido utilizado como un método de evaluación de la masa ósea en la era predensitométrica. Los parámetros derivados de él correlacionan con la edad, menopausia y la prevalencia de Fx vertebrales. Con el objeto de establecer si la MM podría contribuir a mejorar la capacidad predictiva del riesgo de Fx vertebral determinado por la DMO, en el presente trabajo se estudiaron las relaciones entre la DMO, la MM y las Fx vertebrales. Material y Métodos: se estudiaron 64 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (DMO lumbar por QCT con T-score  $< 2.5$ ) 22 de las cuales tenían una o más Fx vertebrales (grupo 1, con Fx N=22; grupo2, sin Fx N=42) A todas se les efectuó una Rx de frente de la mano no dominante (1m, 5mA/s, 42kv), Mediante un calibre se midió la suma del espesor de ambas corticales diafisarias (espesor cortical combinado (ECC)) en el punto medio de la longitud del segundo metacarpiano. Los datos se expresan en medias  $\pm$  DS y se aplicó el test U de Mann-Whitney, test de regresión lineal y regresión logística para determinar las comparaciones y asociaciones estadísticas. Resultados: La DMO y ECC para toda la población fueron  $35.8 \pm 13$  mg/cm<sup>3</sup> y  $4.03 \pm 0.5$  mm. respectivamente. La media de ambas variables fue significativamente distinta en ambos grupos; DMO:  $27 \pm 13.4$  vs  $40.3 \pm 10$  mg/cm<sup>3</sup> ( $p < .0001$ ) y ECC:  $3.7 \pm 0.3$  vs.  $4.2 \pm 0.5$  mm. ( $p < .00001$ ) (grupos 1 y 2 respectivamente). La DMO y la ECC correlacionaron significativamente;  $r = .42$ ,  $p < .05$ . Ambas variables son predictores independientes de la prevalencia de Fx vertebral ( $p < .001$ ). Conclusiones: en este estudio de caso-control la MM aporta información sobre el riesgo de Fx vertebral comparable y adicional a la DMO a pesar que se aplica en un sector del esqueleto compuesto por hueso compacto (a diferencia de la DMO por QCT) y anatómicamente distante de la columna lumbar.

## VERTEBROPLASTIA

[Volver a índice](#)

2000

VERTEBROPLASTIA PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES TUMORALES Y OSTEOPORÓTICAS. C. Miranda, P. Lylyk, J. Cohen, A. Ferrario, R. Ceratto. ENERI Clínica Médica Belgrano. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La inyección percutánea de cemento en uno o varios cuerpos vertebrales es un procedimiento indicado en el tratamiento del dolor provocado por tumores primitivos (hemangiomas), metástasis y fracturas secundarias a osteoporosis refractaria a medicación. En algunos casos, puede reforzar la estructura corporal proporcionando estabilidad segmentaria. Materiales y Métodos: Entre Mayo de 1992 y Abril de 2000, efectuamos 37 vertebroplastias en 35 pacientes (18 hombres, 17 mujeres), con edades entre 35 y 80 años (media: 59,7) portadores de lesiones espinales diversas causantes de dolor. Ocho procedimientos fueron realizados a nivel cervical, 11 a nivel torácico y 18 lumbares. Las lesiones tratadas incluyen osteoporosis en 11 casos, hemangiomas en 16 casos y metástasis en 10. En 32 pacientes el procedimiento se efectuó bajo neuroleptoanalgesia y en 3 bajo

anestesia general. El abordaje a las lesiones torácicas y lumbares fue transpedicular; las lesiones cervicales fueron abordadas por vía directa anterolateral. Todos los casos fueron realizados bajo fluoroscopia en tiempo real y previa venografía corporal para graficar el plexo venoso vertebral y perivertebral y anticipando la distribución del cemento (Simplex, HOW Medica, Irlanda). Resultados: 34 pacientes manifestaron alivio parcial o total del dolor dentro de las 96 horas de realizada la vertebroplastia, permitiendo la reducción del esquema analgésico. Se presentó 1 caso de radiculopatía aguda con recuperación total luego de efectuar infiltración. No se registraron otras complicaciones clínicas intra o periprocedurales. 30 pacientes fueron externados dentro de las 48 hs. de realizado el procedimiento. Conclusión: La vertebroplastia es un método mínimamente invasivo que permite el tratamiento del dolor refractario a los tratamientos médicos convencionales reestableciendo en ciertos casos la arquitectura y solidez corporal y/o pedicular. La técnica permite, una reducción en los costos de hospitalización y una rápida reincorporación del paciente a sus tareas habituales.

2001

**VERTEBROPLASTIA PERCUTÁNEA: TRATAMIENTO DE LOS COLAPSOS VERTEBRALES.** E. Eyheremendi, R. Rostagno, R. Trueba, E. Sanabria. Diagnóstico Médico - Hospital Alemán

Introducción. La vertebroplastia es un procedimiento no quirúrgico que permite la estabilización y analgesia de la columna en los casos en que esté comprometida la estática del cuerpo vertebral. Las indicaciones precisas en la actualidad son los colapsos vertebrales producidos por neoplasias, osteoporosis, angiomas sintomáticos o potencialmente agresivos. El efecto analgésico de este cemento acrílico es debido a la consecuente inmovilización ósea y a su efecto citotóxico local sobre las terminales nerviosas. Materiales y Métodos. Se inyectan 1-3ml de Polimetil Metacrilato, sulfato de bario y tantalum con agujas de 10-15G y jeringas tipo Luer-Lok. Previa neuroleptoanalgesia complementada con anestesia local de piel a periostio. Las vías de acceso son la anterolateral para las cervicales y transpedicular para la columna dorso-lumbar. El control imagenológico se realiza por guía radioscópica y/o tomográfica. En prevención del dolor inmediato posterior al tratamiento se utiliza un esquema de AINES. Se realiza un control inmediato por TC. Los pacientes quedan internados 24hs en observación y luego del alta se los reevalúa a las 48hs. Resultados. Sobre un total de 20 pacientes se realizaron 35 vertebroplastias, subdividimos los grupos por patologías obteniendo un total de 22 vértebras tratadas por osteoporosis, 8 por causa tumoral y 1 por angioma. El porcentaje de complicaciones fue del 5.7% que corresponde a un caso de fuga del material acrílico a través de la vena epidural, sin repercusión clínica; y un caso de fuga por el neuroforamen, cuya sintomatología cedió con un bloqueo radicular. El porcentaje de vertebroplastias libre de complicaciones a corto y mediano plazo fue del 94.3%. Conclusión. En el tratamiento de colapsos vertebrales dolorosos, sin compromiso del canal medular, la vertebroplastia demuestra que logra la estabilización de la columna con óptimos resultados y que su efecto analgésico es inmediato y persistente en la gran mayoría de los casos. La incidencia de complicaciones depende de: la elección del paciente, la evaluación previa inmediata intraprocedimiento mediante flebografía vertebral, la consistencia del cemento al ser inyectado y la calidad del control imagenológico.

**VERTEBROPLASTIA ACRÍLICA PERCUTÁNEA: INDICACIONES Y RESULTADOS DEL COLAPSO VERTEBRAL POSTOSTEOPORÓTICO.** C. Miranda, R. Ceratto, A. Ferrario, J. Cohen, P. Lylyk. ENERI. Clínica Adventista Belgrano. Buenos Aires

Introducción: El tratamiento clásico del colapso vertebral osteoporótico consiste en inmovilización, drogas analgésicas además del tratamiento específico de la enfermedad de base. Con el aumento de la expectativa de vida, la incidencia de fracturas vertebrales por osteopenia se ha incrementado. Estas fracturas habitualmente producen severo dolor persistente así como deterioro de la movilidad y de la calidad de vida. En esta situación, con colapso de una o varias vértebras, la vertebroplastia percutánea representa una excelente indicación. Materiales y Métodos: Entre Mayo de 1992 y Mayo de 2001, efectuamos 88 vertebroplastias en 61 pacientes con edades entre 35 y 80 años (media: 61), portadores de lesiones espinales diversas causantes de dolor. En 32 de estos pacientes, 26 mujeres y 6 hombres, se realizó la reparación del colapso vertebral de origen osteoporótico. Todos los casos fueron realizados bajo fluoroscopia en tiempo real y previa venografía corporal para graficar el plexo venoso vertebral y perivertebral, y posterior inyección local, por vía percutánea transpedicular del cemento (Simplex, HOW Medica, Irlanda). Resultados: Todos los pacientes manifestaron marcado alivio del dolor dentro de las 96 horas de realizada la vertebroplastia, permitiendo la reducción del esquema analgésico, y la reincorporación rápida a sus actividades habituales. Conclusión: La vertebroplastia es un método mínimamente invasivo que permite el tratamiento del dolor refractario a los tratamientos médicos convencionales reestableciendo en ciertos casos la arquitectura y solidez corporal y/o pedicular. La técnica permite, una reducción en los costos de hospitalización y restableciendo una calidad de vida normal.

**VERTEBROPLASTIA ACRÍLICA PERCUTÁNEA: SU INDICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS VERTEBRALES.** C. Miranda, R. Ceratto, A. Ferrario, J. Cohen, P. Lylyk. ENERI. Clínica Adventista Belgrano. Buenos Aires.

Introducción: Las metástasis óseas ocurren en el 30 al 70% de los pacientes con cáncer. La columna vertebral es frecuentemente afectada, generando dolor mecánico. La vertebroplastia produce un marcado efecto analgésico mediante la solidificación del cuerpo vertebral debilitado, asociada a un efecto exotérmico antitumoral. La lisis del muro posterior se consideró una contraindicación, pero actualmente se usa cemento de viscosidad alta. También está indicada en la lisis pedicular aislada, para estabilizar. En las metástasis asintomáticas, el procedimiento está indicado para evitar el riesgo secundario de colapso post radioterapia. Materiales y Métodos: Entre Mayo de 1992 y Mayo de 2001, efectuamos 88 vertebroplastias en 61 pacientes con edades entre 35 y 80 años (media: 61), portadores de lesiones espinales diversas causantes de dolor. En 23 de estos pacientes, se realizó la reparación del colapso vertebral (único o múltiple) de origen metastásico. Todos los casos fueron realizados bajo fluoroscopia en tiempo real y previa venografía corporal para graficar el plexo venoso vertebral y



perivertebral y posterior inyección local, del cemento (Simplex, HOW Medica, Irlanda). En un paciente se realizó el abordaje directo intraoperatorio. Resultados: Todos los pacientes manifestaron un efecto analgésico significativo y una mejoría en la calidad de vida, en más del 80% de los casos. No se registraron complicaciones del método en esta serie. En el 60% de los casos la radioterapia se realizó ulteriormente, como un método complementario, y dos pacientes fueron operados inmediatamente después de estabilizar el cuerpo, realizándose descompresión posterior, evitando un abordaje quirúrgico anterior. En el seguimiento, cuatro pacientes fallecieron a causa de la evolución de la enfermedad primitiva. Conclusión: La vertebroplastia en pacientes con metástasis es un método paliativo, cuyo objetivo es esencialmente antálgico por consolidación ósea. Aunque no disponemos de estudios randomizados, la vertebroplastia tiene una eficacia real, y debe ser parte del arsenal terapéutico paliativo a proponer en las metástasis óseas.

## OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

[Volver a índice](#)

1984

OSTEOMALACIA Y ENCEFALOPATÍA DIALÍTICA CON HIPERALUMINEMIA: PRESENTACIÓN DE UN CASO. G. Grassi, Z. Man, O.A. López Blanco. Sanatorio Güemes, Hospital Privado, Buenos Aires.

Objetivo: se comunica un paciente en hemodiálisis crónica con diagnóstico de osteomalacia y encefalopatía dialíticas, asociadas a hiperaluminemia, con el objeto de difundir el conocimiento de esta patología. Historia Clínica: Varón de 34 años de edad, con insuficiencia renal crónica, en plan de hemodiálisis, medicado con hidróxido de aluminio, que comienza con dolores óseos generalizados, agregándose posteriormente una fractura de fémur. Se realizó una biopsia ósea que demostró osteomalacia. Fue medicado con calcio y vitamina D, desarrollando hipercalcemia. Posteriormente se agregaron alteraciones de carácter, mioclonías, disartria y convulsiones con producción de múltiples fracturas óseas. Se hizo diagnóstico de encefalopatía y osteopatía dialíticas. El aluminio plasmático fue de 160 µg/dl. Comenzó tratamiento con desferroxiamina y se suspendió el aporte del hidróxido de aluminio lográndose una franca mejoría del paciente. Comentario: Se ha visto que algunos pacientes en hemodiálisis crónica desarrollan una forma de osteomalacia pura que frecuentemente se asocia a anemia microcítica y a variadas manifestaciones neurológicas. La causa de estas alteraciones es poco clara aunque parece importante el papel jugado por la intoxicación aluminica ya que se ha encontrado aumento de este mineral en la sustancia gris del cerebro y en el frente de osificación del hueso. Sin embargo, se han descrito pacientes con depósito de hierro y no de aluminio en el frente de osificación y que han mejorado al disminuir el contenido de hierro con el tratamiento quelante. La fuente de intoxicación aluminica es habitualmente el alto contenido de este mineral en el agua de los baños de diálisis o la administración del mismo como quelante del fósforo. Nuestro paciente presentó las características típicas de la encefalopatía y osteopatía dialíticas, se asoció a hiperaluminemia, lo cual lo define como un paciente en riesgo de tener intoxicación por este mineral, y mejoró con el tratamiento quelante. No obstante no tener demostración de aumento del contenido de aluminio en el frente de osificación, creemos que es claro ejemplo de esta patología.

1986

PRESENTACION DE DOS CASOS DE OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA DEL ADULTO (OHA). A. Sánchez, V. Zuccali. Instituto de Endocrinología y Hospital Provincial de Rosario.

La OHA es una afección rara y hay sobre ella escasísima casuística publicada en castellano; por eso se considera de interés comentar los siguientes casos: 1) R.S., mujer de 26 años, se internó por dolores difusos en miembros inferiores de 8 meses de evolución; habían aumentado progresivamente de intensidad y localizándose en ambas caderas, causando impotencia funcional e inmovilización en cama durante 2 meses. Había pérdida de fuerza e hipotrofia cuadrípital bilateral. Los rayos X mostraron fractura de la rama iliopubiana derecha y seudo fractura del ilion, con acñamiento de D6-8; la centellografía reveló hipercaptación en varias áreas del esqueleto. 2) M.C., mujer de 51 años, consultó por una larga historia de dolores osteoarticulares por los que había sido tratada sin éxito con antiinflamatorios, corticoides y cloroquina; también refería pérdida de fuerza muscular. Una radiografía de pelvis revelaba zonas de Looser en el aspecto medial de ambos cuellos femorales. El laboratorio mostró (promedio de por lo menos 3 determinaciones de Ca, P y fosfatasa alcalina en cada paciente)

Paciente	Ca <sub>s</sub>	P <sub>s</sub>	F. Alc.	R.T.P.	PTH	Ca <sub>u</sub>
1) R. S.:	8,7	1,6	68	-	-	388
2) M. C.:	9,1	3,2	14	75	0,4	280
Val norm.:	8,5-11 mg/dl	3,5-5 mg/dl	4-12 U. K.A.	> 82 %	0,2-1 ng/ml	< 200 mg/d

Ambas enfermas recibieron vitamina D2, 100-200 mil UI/d, P y Ca por v.o., con excelente respuesta al tratamiento. R.S. dejó de sufrir dolores y pudo deambular a los 4 meses, con curación radiológica de la fractura pelviana a los 6 meses. Estos 2 casos esporádicos de OHA, enfermedad que predomina en mujeres de 40-60 años, ilustran su espectro clínico y la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento específico.

RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE FOSFATEMIA ALCANZADOS UTILIZANDO DOS PREPARADOS DIFERENTES DE SALES DE FOSFATO. Casinelli H., Olivieri

B., Lobo Zavallia R., Heinrich J. J., Bergadá C., Mendilaharsu H. Hospital Gral. de Niños "Dr. R. Gutiérrez", División de Endocrinología. Buenos Aires, Argentina.

Ocho pacientes con raquitismo hipofosforémico familiar fueron estudiados con el fin de valorar la absorción de fósforo luego de una sobrecarga terapéutica. Los pacientes estaban tratados con 1.25 (OH)<sub>2</sub> D (Calcitriol<sup>R</sup>) 0.05 mg/kg/día. Se estudió la absorción de fosfatos, luego de administrar por vía oral: 1) Neutrathos<sup>R</sup> (sales de fosfato de sodio y potasio), 2) Sales de fosfato monobásico y dibásico anhidro, preparadas en el Hospital, modificada de la fórmula original de West y col. (J. Ped. 64: 469-1964), a dosis equivalentes. La administración de Neutrathos<sup>R</sup> elevó los niveles plasmáticos de fósforo de 2.24 ± 0.29 mg % a 3.03 ± 0.49 mg %. Las sales preparadas en el Hospital elevaron el fósforo de 2.28 ± 0.56 mg % a 3.16 ± 0.58 mg %, estos aumentos fueron significativos (p < 0.001). No se encontraron diferencias significativas en la absorción, en ninguno de los tiempos con las dos sales. Estos estudios preliminares sugieren que las sales monobásicas y dibásicas de fosfatos preparadas en el Hospital son absorbidas en pacientes con raquitismo hipofosforémico familiar bajo tratamiento con 1.25 (OH)<sub>2</sub> D con la misma efectividad que las sales de fosfatos importadas.

OBSERVACIONES CLINICAS EN 5 CASOS DE RAQUITISMO POR HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X (HLX). A. Sánchez, A. Menichini, H. Carretto, S. Vázquez. Instituto de Endocrinología, Rosario.

Se presentan, 5 casos de HLX en una niña y 4 niños; de éstos, 2 son hermanos hijos de madre afectada; en el resto de los casos se desconocen antecedentes por ser hijos adoptivos. En todos, la primera manifestación fue incurvación de los miembros inferiores con genu varum entre el 1° y el 2° año de vida; salvo en la niña, el diagnóstico correcto se hizo recién 4-8 años más tarde. Uno de los varones tenía diagnóstico de pseudopseudohipoparatiroidismo y había sido sometido a una osteotomía correctora en el fémur más afectado. Todos tenían déficit de talla (≤ percentilo 3) y en ninguno se constató craneotabes o rosario costal. Todos tenían trastornos dentarios con abundancia de caries y frecuente formación de abscesos. A los rayos X. había cavidades pulpares grandes extendidas hacia la unión de la dentina y el esmalte, en la cúspide. Histológicamente, las piezas de 2 de los pacientes mostraron la típica extensión globular de la dentina con brotes y defectos tubulares en la región de las proyecciones pulpares e invasión por microorganismos. Los datos de laboratorio que llevaron al diagnóstico fueron:

	Calcemia (mg/dL)	Fosfatemia (mg/dL)	Fosf. Alcalina (U.I./L)	TmP /GFR	PTH sérica (mU/mL)
X :	9.96	2.94	866	2.18	2.25
e.s.:	0,21	0,05	143	0.07	0.62
V.N.:	8.5-11,0	4-6	< 400	4-5.9	1-4

Los pacientes recibieron vit. D<sub>2</sub>, 50.000 U/día, o calcitriol, 30-50 ng/kg.día, más una solución de fosfatos (1-2 g P/día) por vía oral. En el caso que cuenta con mejor seguimiento, la fosfatemia alcalina y la apariencia radiográfica de las metafisis se normalizaron al año y a los 2 y 1/2 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. Su velocidad de crecimiento es normal, pero la talla sigue en el percentilo 3.

MEDICIONES SERIADAS DEL CONTENIDO MINERAL OSEO (CMO) DURANTE EL TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE CON RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO. C. A. Mautalen. Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Una paciente con raquitismo hipofosfatémico fue vista a los 12 años de edad mientras recibía 30.000UI de vitamina D<sub>3</sub> y 1500mg de fosfato por día. La calcemia era de 10.5 mg/100 ml, la fosfatemia 2.7 mg/100 ml, la fosfatasa alcalina 82 U.K.A., la calciuria 17 mg/24 hs. y la relación hidroxiprolina/creatinina (THP/creat.) 0.195. El CMO del hueso cortical fue de 452 mg / cm (promedio normal para la edad 625 mg / cm). La vitamina D. fue reemplazada por calcitriol que se aumentó gradualmente hasta 2.0 ug/día; el fosfato se aumentó a 2000mg y se agregó calcio 1000 ug/día. Ocho meses después la relación THP/creat. había descendido a 0.132 y el CMO ascendió a 526 mg/cm. El aumento fue de 16.4% mientras que el aumento promedio por la edad es de ≈ 3%. A los 18 meses de tratamiento con calcitriol el CMO era de 568 mg/cm (25.7% de aumento; incremento promedio ≈ 10 %). A los 24 meses los resultados fueron: 593 mg/cm (incremento del 31.2% versus incremento promedio ≈ 15%). En dos años de tratamiento el déficit del CMO respecto al promedio para la edad descendió del 27.7% al 17.0%. Se destaca la posibilidad de controlar la eficacia del tratamiento mediante la cuantificación del CMO y el significativo incremento observado especialmente durante los primeros meses post administración de calcitriol.

1989

DENSIDAD MINERAL DEL HUESO CORTICAL (HC) Y TRABECULAR (HT) EN NIÑOS CON RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO (PH). H. Cassinelli, B. Oliveri, C. Mautalen, C. Bergadá. CEDIE, Hospital de Niños "P. Gutiérrez". Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se midió la densidad mineral ósea (DMO) del radio (absorción fotónica haz simple) y de lumbar L2-L2 (haz doble) en 12 pacientes (9 niñas y 3 varones). En la consulta inicial los pacientes con edad (x ± DS) 6.4 ± 4 años, presentaron signos radiológicos y clínicos de raquitismo, normocalcemia (10.0 ± 0.75 mg/dl), hipofosfatemia (2.48 ± 0.84 mg/dl) y hiperfosfatemia y reabsorción tubular de fósforo disminuida (63% ± 20). 9 pacientes recibieron calcitriol (42 ± 8.4 ng/kg/día) y fósforo oral (1-2 gr/día) por un lapso de 17 ± 9 meses, 1 paciente vitamina D y fósforo oral por 168 meses y 2 habían suspendido el tratamiento 21 meses antes. En el momento de la determinación de la DMO, salvo 1 paciente prepuberal sin tratamiento, 8 no tenían signos radiológicos de

raquitismo. En 3 casos no se obtuvieron radiografías. La DMO en el radio (90% HC) estaba disminuida con respecto a la media de la población normal por sexo y edad (Z score:  $-1.30 \pm 0.93$ ,  $p < 0.001$ ) por el contrario en columna lumbar (66% H.T., 34% HC) la DMO era más alta que la de los controles normales, (Z score:  $+2.29 \pm 0.95$ ,  $p < 0.001$ ). Los pacientes con signos radiológicos de raquitismo presentaban los menores valores de densidad mineral en radio y columna lumbar. Se halló una correlación positiva entre DMO de columna lumbar y de radio (R:  $+0.68$ ,  $p < 0.01$ ) y una correlación negativa entre el Z score de DMO en radio y el nivel de fosfatasa alcalina ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.05$ ). Conclusiones: Dado que la determinación de la DMO por absorciometría de fotones es un método altamente sensible se pudo detectar en este grupo de pacientes un déficit significativo de la masa ósea cortical a pesar que la evaluación radiológica sugería curación del raquitismo. El déficit de la DMO cortical podría relacionarse a la eficacia del tratamiento (ya que los pacientes con mayores niveles de fosfatasa alcalina tenían menor densidad ósea en radio) o a un defecto intrínseco del hueso del paciente con RH. El aumento de la densidad mineral en columna lumbar podría deberse a un exceso de osteoide parcialmente mineralizado.

OSTEOMALACIA ONCOGENICA. (PRESENTACIÓN DE UN CASO). D. González, C. Mautalén, A. Arturo, J.C. Marco. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires; Hospital "San Martín", La Plata, Buenos Aires.

Desde la descripción original de Prader et al en 1959 se han publicado alrededor de 50 pacientes con osteomalacia causada por tumores que producían un factor humoral hiperfosfatúrico. Se describe el caso de una paciente de 57 años que consultó por dolores óseos localizados en columna lumbar, cadera, miembros superiores o inferiores, que fueron progresivamente limitando la marcha a lo largo de 7 años de evolución. En el estudio radiológico se hallaron múltiples pseudofracturas de Milkman; el laboratorio mostró valores de hipofosfatemia (2.0 mg/dl) reabsorción tubular de fósforo disminuida (72%) fosfatasa alcalina elevada (37.5 UKA). Calcemia (9.1 mg/dl) PTH (60 pg/ml) y 25-OH-D<sub>3</sub> (48 ng/ml) normales. La biopsia ósea mostró una osteomalacia. De acuerdo al cuadro clínico y humoral de la paciente se efectuó el diagnóstico de osteomalacia hipofosfatémica idiopática del adulto y se indicó como tratamiento: calcio oral, 1 gr/día; vitamina D, 60.000 UI/día y fósforo 2 gr/día. A los 3 meses de se observó una marcada mejoría clínica; humoralmente persistían los valores de hipofosfatemia (2.2 mg/dl) y la fosfatasa alcalina se elevó a 96 UKA. A los 5 meses de iniciado el tratamiento, se extirpó un nódulo subcutáneo de aproximadamente 1 cm. de diámetro localizado sobre parrilla costal, que la paciente presentaba desde hacía años. El estudio histopatológico informó nódulo constituido por tejido fibroblástico con zonas de células gigantes con focos de osificación típica en la periferia. A las 4 semanas de la exéresis del nódulo la fosfatemia aumentó a 5.2 mg%. Un mes después se suspendió la administración de vitamina D y fosfatos. Los valores de fosfatemia se mantuvieron en 4.6 mg% y la fosfatasa alcalina descendió a 42 UKA. El cuadro clínico y humoral de la paciente más las características histológicas del tumor indicarían que se trata de una osteomalacia oncogénica.

1990

ESTUDIO DE LA SATURACION URINARIA PARA OXALATO DE CALCIO Y BRUSHITA EN NIÑOS CON RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO BAJO TRATAMIENTO CON P ORAL. A. Sánchez, A. González, J.L. Ferretti. Instituto de Endocrinología y Centro de Investigaciones Bioquímicas. Rosario.

Recientemente se ha informado que la prevalencia de hiperoxaluria es del 50% en sujetos con hipofosfatemia ligada al X tratados con fósforo y vit. D por vía oral (Reusz y col.; Lancet 335:1240, 1990). Esta hiperoxaluria, junto con la hipercalciuria que a veces ocurre durante el tratamiento, podría contribuir a la nefrocalcinosis que ocasionalmente complica el cuadro clínico de esta rara enfermedad. Evaluamos a 4 niños (edades: 4-14 a.), tratados por períodos desde 6 m. a 8 a. en forma continua con jarabe o comprimidos de fosfatos (dosis actual de Pi:  $1.5-3.5 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2 \text{ día}$ ) y con calcitriol ( $1.0-2.2 \text{ } \mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2 \text{ día}$ ). Ninguno de los pacientes tiene calcificaciones renales (radiografías directas reno-vesicales y ultrasonografía). Se determinaron calcemia total e iónica, fosfatemia, fosfatasa alcalina, PTH por RIA, y saturación urinaria por medio de un programa de computación iterativo (Equil-AT). Dos pacientes tenían leve elevación del Ca<sup>++</sup> sérico; ninguno tenía hipercalciuria; uno tenía hiperoxaluria y otro un oxalato urinario en el límite superior del rango normal ( $52$  y  $42.6 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2 \text{ día}$ , respectivamente). Había asociación entre el nivel de suplemento oral de Pi y la fosfatemia ( $r = 0.991$ ;  $p < 0.01$ ), la fosfaturia ( $r = 0.878$ ;  $R^2 = 0.77$ ) y la oxaluria ( $r = 0.821$ ;  $R^2 = 0.67$ ). Solo uno de los niños tenía orina sobresaturada con oxalato de calcio (DG =  $2.2 \text{ kJ/mol}$ ; valor normal  $\leq 2.0$ ). A pesar de la alta excreción de P urinario, en ninguno de los casos había sobresaturación para brushita. Se considera útil la inclusión de la oxaluria y del estudio de la saturación urinaria en el seguimiento clínico de estos pacientes.

1991

FUNCION Y ECOGRAFIA RENAL DURANTE TRATAMIENTO PROLONGADO EN PACIENTES CON RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR (RHF) Y VITAMINA D DEPENDIENTE: TIPO I (VDD). C.Tau, G. Chabot, F.H. Glorieux. Genetic Unit, Shriners Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. \*Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Pacientes con RHF y VDD necesitan tratamiento prolongado con calcitriol (0.25-2 ug/día). Pacientes con RHF recibieron además fosfatos. Hemos estudiado si el tratamiento prolongado tiene un efecto sobre la función renal, midiendo Clearance de Creatinina (ClCr) en colecciones de orina de 3 horas. También hemos evaluado los episodios de hipercalcemia (HCas:  $>11 \text{ mg/dl}$ ), hipercalciuria (HCaU:  $\text{CaU}/\text{CratU} > 0.30 \text{ mg/mg}$ ) y si la ecogenicidad ultrasonográfica de las pirámides renales (ERP) es reflejo de la Función Renal. Dieciocho pacientes RHF y 22 VDD fueron seguidos durante x: 7.7 años de tratamiento. Un aumento de ERP fue observado en ambos tipos de Raquitismos: RHF: 67% y VDD: 50%. Tres RHF y 6 VDD tuvieron episodios de HCAs luego de  $2.3 \pm 1.6$  y  $1.6 \pm 1.4$  (SD) años de tratamiento respectivamente. Los tres RHF y 4 VDD mostraban un aumento de ERP. Frecuentes episodios de HCaU fueron observados en 14/18 RHF y 17/22 VDD. Entre ellos, todos los pacientes RHF y 8 VDD

mostraron aumento de ERP. Cuatro pacientes con aumento de ERP presentaron bajo CICr para la x para la edad (3 RHF: 3 SD, 1 VDD: 2,5 SD). No hubo relación entre la duración del tratamiento y aumento de ERP. HCaS e HCaU no estaban correlacionadas con las dosis de calcitriol en ambos tipos de pacientes. Importantes dosis previas de Vitamina D (10 RHF, 17 VDD) no influenciaron la ERP. El examen de cornea hecho en 15 RHF y VDD no tenían marcado deterioro de la función renal en relación a la frecuencia de pacientes con aumento de ERP. El hecho que 4 pacientes tenían bajo CICr asociado con aumento de ERP, llama a un estrecho monitoreo de la función renal durante el tratamiento prolongado con calcitriol.

1996

ANOREXIA NERVIOSA Y OSTEOMALACIA. B. Olivieri, C. Gómez Acotto, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas Hospital de Clínicas, UBA, Buenos Aires.

La osteopenia, osteoporosis y fracturas patológicas son una de las complicaciones de la Anorexia Nerviosa (AN). Excepcionalmente presentan osteomalacia. Caso clínico: Paciente de 27 años con 13 años de evolución de AN que consulta por dolores óseos generalizados, imposibilidad de postura erecta y marcha por fractura patológica de pelvis de un año de evolución. Antecedentes: Falta de cumplimiento del tratamiento clínico y psiquiátrico de AN; 10 años de amenorrea (de 14 a 24 años) ingesta 600 cal / día. No consumo de lácteos. Inmovilización en silla de ruedas y poca actividad al aire libre en el último año. Examen Físico: Peso: 25kg, Talla: 133 cm, cifoescoliosis, marcada hipotrofia muscular y dolor óseo generalizado a la palpación. Lab: Ca sérico: 8,4mg%, P sérico: 2,4mg%, FA ósea: 77UI/l, PTH: 400pg/ml, Cau: 34mg/24hs. Rx: cifoescoliosis y osteoporosis vertebral, fracturas de pelvis. Densitometría ósea (DMO) L2-L4: 0.208 g/cm<sup>2</sup> (ZScore= -7.43 Desvíos Standard del promedio para edad y sexo). Cuello de fémur: 0.121 g/cm<sup>2</sup> (ZScore: -7.21) Dx: Anorexia nerviosa de alto riesgo, osteoporosis (OP) y osteomalacia (OM). Trat: Vit D 5000 UI / día y calcio 1 g / día. Evolución: Al mes desaparición de dolores óseos, mejoría pseudofracturas de pelvis y de los parámetros bioquímicos. Conclusiones: La OP en esta paciente es multifactorial: desnutrición grave, trastornos hormonales e inmovilización. La falta de exposición a la radiación ultravioleta y marcada disminución de la ingesta de calcio pueden haber contribuido a la patogenia de su OM. La presencia de osteomalacia debe ser investigada en los pacientes con AN por su rápida respuesta clínica, de laboratorio y radiológica al tratamiento con vitamina D y calcio.

1998

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE VITAMINA D EN DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA. S. Di Gregorio, D. González, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad celíaca presenta, frecuentemente, complicaciones óseas una de las cuales es la osteomalacia. Se describen dos casos clínicos con osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca las cuales recibieron tratamiento con más elevadas que las habituales de Vitamina D. Caso 1: mujer de 20 años. Dolores óseos generalizados, debilidad muscular, marcha de pato, dolor a la compresión costal. Antecedente de síndrome malabsortivo a los 3 años de edad sin tratamiento. Lab. basal :calcemia (CaS): 8mg/dl (VN. 8.9-10); fosfatemia (PS): 2.5mg/dl (VN: 2.6-4.4); fosfatasa alcalina ósea (FAO): 455 UI/L (VN: < 21); PTHmm: 440pg/ml (VN: 20-100); 25 OH D: 8ng/ml (VN: 16-74). RX, ensanchamiento epifisario de tibia y peroné. Centellograma óseo: puntos de hipercaptación en 12mo y 10mo arcos costales. DMO: (Hologic QDR1000) Esqueleto total (ET): 0,760mg/cm<sup>2</sup> Z: score -3,92. Se diagnostica enfermedad celíaca por biopsia de yeyuno. Por los resultados de laboratorio y el cuadro clínico se diagnostica osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca. Inicia tratamiento con vitamina D2 100.000UI/día y 1.5gr de calcio concomitantemente con la dieta libre de gluten. Al mes de tratamiento, la paciente se encuentra asintomática: Lab. CaS: 9.3mg/dl; PS 4.2mg/dl; FAO: 168 UI/L; PTH: < 20pg/ml; 25OH D: 55ng/ml. Se disminuye a 50.000UI/día de vit. D2. A los 9 meses de tratamiento DMO: ET: 0.902mg/cm<sup>2</sup> (118%) Z score: -2.28. Caso 2: mujer de 65 años con enfermedad celíaca diagnosticada hace 20 años tratada con dieta libre de gluten con cumplimiento irregular, y antecedente de síndrome maniaco depresivo, hipertiroidismo en 1994. Fractura de cadera izq. y muñeca. Internada en un geriátrico, postrada, dolor a la compresión de la parrilla costal y dolor en miembros inferiores con la movilización. Lab.: Basal CaS: 7.0mg/dl; PS: 2,9mg/dl; PTHmm 2000pg/ml; FAO: 458UI/L, 25OHD: 5 ng/ml. DMO. ET: 0.574gr/cm<sup>2</sup> Z:score -5.6. RX: vértebras L1 a L4 bicóncavas. Se diagnostica osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca. Inicia tratamiento con 100.000UI de vit D2/día y calcio 1.5gr/día. Al mes de tratamiento: CaS: 7.9mg/dl; PS: 3 mg/dl, PTH: 880UI/L; 25OH D: 32ng/ml. A los tres meses de tratamiento: CaS: 9mg/dl; PS: 3.6mg/dl; FAO: 77UI/L; PTH: 170pg/ml ; 25OH D: 105ng/ml. Conclusiones: Las altas dosis de vitamina D permitieron, en estos dos casos, una rápida corrección del hiperparatiroidismo secundario y disminución de los niveles de la FAO. En el primer caso se pudo constatar una completa recuperación clínica al mes y significativa remineralización ósea a los 9 meses de tratamiento.

1999

CORRECCION QUIRURGICA DE DEFORMIDADES DE MIEMBROS INFERIORES EN NIÑOS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X. G. Martínez Lotti, A. Sánchez. Centro de Ortopedia y Traumatología y Centro de Endocrinología, Rosario.

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X es la forma más común de raquitismo hereditario. Los niños afectados generalmente se presentan con dolor óseo, baja talla, deformidades en los miembros inferiores, trastornos en la marcha y evidencia radiográfica de raquitismo. Los huesos largos muestran incurvación rotacional y hay *genu varum*. Objetivos: evaluación retrospectiva de los resultados obtenidos con la corrección quirúrgica de las deformidades axiales y la elongación de los miembros inferiores de pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X. Pacientes y métodos: se analizaron 4 pacientes (2 muchachos y 2 chicas, edad mediana 14.5 años,

rango 11-16; con estadíos puberales de Tanner entre II y V). La edad promedio en el momento del diagnóstico de la hipofosfatemia ligada al X había sido de 4.5 años (rango 3-9). Todos estaban recibiendo tratamiento médico por boca, con una duración promedio de 8.2 años. Al momento de la cirugía las dosis diarias de fosfatos y de calcitriol eran de  $1.22 \pm 0.25$  g, y  $0.91 \pm 0.5$   $\mu$ g, respectivamente. Las deformaciones rotacionales de los fémures fueron realineadas mediante osteotomía y estabilizadas con fijación externa. Las tibias fueron corticotomizadas y luego elongadas con la técnica de Hizarov. Uno de los niños recibió fijación externa-distracción sólo a nivel femoral. Resultados: la elongación promedio fue de 7.5 cm. (rango 6-10). El índice de elongación fue de 1.2 mes/cm. El tratamiento médico fue continuado a lo largo de la intervención ortopédica. Una de las niñas, que no cumplía bien con el tratamiento médico, tuvo un retraso en la formación del callo. Conclusiones: el tratamiento quirúrgico correctivo de las deformidades de miembros inferiores es posible en niños afectados por hipofosfatemia ligada al cromosoma X, siempre que cumplan con el tratamiento médico de su trastorno metabólico. Los resultados son comparables con los que se obtienen usando el mismo método en pacientes afectados por otras displasias óseas.

2001

**RAQUITISMO PSEUDOCARENCIAL: UN CASO CLÍNICO.** C. Tau. Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires

El Raquitismo se caracteriza por un defecto de mineralización del esqueleto durante el período de crecimiento. Tiene múltiples causas. Entre las de origen hereditario, el Raquitismo Pseudocarencial o Vitamino D Dependiente es causado por deficiencia o ausencia de la enzima I alfa hidroxilasa renal encargada de transformar la 25OHD en  $1,25(OH)_2D$ . Se presenta un caso clínico de un niño nacido prematuro, peso de nacimiento: 2.320 kg. A los 2 meses de edad comenzó con temblores y convulsiones tónico-clónicas con hipocalcemia (5,9 mg/dl) e hipofosfatemia (3,4 mg/dl). Fue tratado con calcio y anticonvulsivantes. A los 3 meses de edad llegó a la consulta con irritabilidad, falta de progreso de peso (P 3) y de talla (P < 3) y raquitismo radiológico. Los análisis de laboratorio mostraron hipocalcemia, hipofosfatemia, fosfatasas alcalinas elevadas e hiperparatiroidismo secundario. Se realizó el diagnóstico de raquitismo carencial y recibió 4000 UI/día de vitamina D y calcio 500 mg/ día durante 33 días. No se observó mejoría clínica y continuaba con hipocalcemia. La 25OHD en suero fue normal y los niveles circulantes de  $1,25(OH)_2D$  estaban muy disminuidos, indicando una alteración de conversión de  $1,25(OH)_2D$ . Se suspendió la vitamina D e inició tratamiento con calcitriol 0.25 mg/día. Evolucionó favorablemente normalizando la calcemia en 15 días. A los 10 meses de edad, su peso alcanzaba el percentilo 50 y la talla el percentilo 10. A los 18 meses de edad, las Rx ya no presentaban signos de raquitismo. En la actualidad el paciente tiene 2 años y 10 m, está clínica, radiológica y biológicamente normal, recibiendo 0.50  $\mu$ g. de calcitriol / día. El raquitismo pseudocarencial, resistente a dosis habituales de vitamina D, se manifiesta en los primeros meses de vida con hipocalcemia severa. El tratamiento de reemplazo permite normalizar la calcemia y llevar a la remisión completa de la enfermedad.

## ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET E HIPERFOSFATASIA

[Volver a índice](#)

1984

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET CON AMINOPROPILENDIFOSFONATO. ESTUDIO DE DIECIOCHO PACIENTES.** Z. Schaikis de Rubin, C. Massironi, G. Ghiringhelli. Sección Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires.

Se quiso evaluar clínica y humoralmente a los pacientes Pagéticos tratados con APD en nuestro servicio. Para ello se estudiaron 18 pacientes, 11 varones y 7 mujeres, con una edad promedio de 68 años, que recibieron APD (7-8 mg/kg peso/día) en series de 6-18 meses, según mejoría evidenciada por cada uno. Se efectuaron dosajes de hidroxiprolina urinaria (Propcock – Udenfriend) y fosfatasa alcalina cada 2 – 4 meses aproximadamente, hemograma completo, eritrosedimentación, calcemia, fosforemia y chequeos radiológicos periódicos. La fosfatasa alcalina se evaluó en porcentaje de aumento con respecto a cada valor máximo normal (distintos métodos). Se tabuló el valor basal y el valor mínimo alcanzado post-tratamiento de fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria. Los pacientes evidenciaron una evolución francamente favorable, con mejoría clínica, disminución y hasta desaparición del dolor, salvo el atribuible a otra patología (artrosis). Ninguno reveló alteraciones importantes del hemograma a raíz del tratamiento, y el recuento de leucocitos nunca fue inferior a 4000. Tampoco hubo modificaciones significativas en las calcemias, fosforemias y eritrosedimentación. Los chequeos radiológicos no demostraron evolutividad. Dos pacientes presentaron trastornos gastrointestinales leves, que no obligaron a suspender el tratamiento. Hidroxiprolina basal: 74.66; post-tratamiento: 33.72 (normal hasta 40 mg/24 hs.), disminución  $40.94 \pm 2.88$  (11 pacientes entre 2 – 6 meses, 7 entre 7 – 13 meses). Fosfatasa alcalina basal: 4.8 veces el máximo valor normal, llegó a 1.54 veces dicho valor; disminución:  $3.26 \pm 0.33$  (9 pacientes: 2 – 6 meses; 9: 7 – 18 meses). Consideramos entonces al APD altamente eficaz para pacientes Pagéticos.

**SOBRE UNA OBSERVACIÓN DE OSTEÍTIS DE PAGET COMPLICADA CON OSTEOMALACIA IATROGÉNICA E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.** G.A. Fromm, L. Plantalech, C. Casco. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal. Buenos Aires.

Trátase de una paciente de 63 años, residente en el interior, afectada de Paget polioestósico y medicada durante 14 meses consecutivos con etidronato disódico (EHDP) en dosis de 15 mg/kg/día, que fue internada con intensos dolores osteócopos, localizados preferentemente en codo y tibia derechos, que impedían toda movilización. Las radiografías revelaron acentuada osteolisis en metáfisis inferior inferior de húmero y metáfisis superior de cúbito derecho y ambas tibias, acompañada de intensa rarefacción generalizada. Se presumió osteomalacia iatrogénica, que fue confirmada por la biopsia. Se suspendió el EHDP y se indicó ergocalciferol (200000 unidades/día en dosis decrecientes) y 1 g de calcio/día. La evolución clínica y humoral fue aparentemente satisfactoria, pero al año fue informada una calcemia 12.1 mg/dl, que fue atribuida a una hipervitaminosis D, por lo que se interrumpió esta medicación. Después de 20 meses, la paciente acude nuevamente verificándose una calcemia de 11.6 mg/dl, calcio iónico 5.96 mg/dl y PTH de 670 pg/ml, para un máximo de 450. Se diagnosticó hiperparatiroidismo primario y, dadas las dificultades para el traslado, se medicó con amino-propilideno-difosfonato (APD), en dosis de 10 a 12.5 mg/kg/día, para yugular la hipercalcemia. Después de 9 meses, la calcemia se había reducido a 10.3 mg/dl y mediante un ecógrafo sectorial de 7.5 mHz se halló una imagen hipoeocogénica, a nivel de la paratiroides inferior izquierda. El 23-IV-84 se resecó exitosamente el adenoma paratiroideo siendo el post-operatorio inmediato muy bueno. De la presente observación se infiere: 1°) el riesgo de osteomalacia iatrogénica que implica el tratamiento del Paget con dosis elevadas de EHDP, cuando se prescinde del debido control; 2°) el resultado positivo obtenido con el APD para la yugulación de la hipercalcemia paratiroidea durante un período determinado.

1985

**OSTEÍTIS DE PAGET Y TUMORES ÓSEOS MALIGNOS. DIAGNÓSTICO TEMPRANO.** G.A. Fromm, L. Plantalech, E. Ottolenghi, C. Casco, C.A. Mautalén, O. Velan, E. Santini Araujo, P. Schajowicz. Servicio de Endocrinología, Ortopedia, Imágenes, Registro Latinoamericano de Patología Ósea, Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Metabólicas y Litiasis Renal, Buenos Aires.

Se analiza la observación de 3 varones de 66 a 68 años de edad, afectados respectivamente de: 1° sarcoma pagético en pelvis, 2° sarcoma pagético en sacro, 3° metástasis de tumor epitelial en omóplato pagético, en el aspecto clínico, radiológico, humoral, centellográfico, de tomografía computada (TC) y patológico. En los 3 casos el síntoma fundamental fue la agravación del dolor incoercible. La eritrosedimentación (E) se elevó en el caso 1° y fue normal en los restantes; la fosfatasa alcalina (FA) no acusó modificación inicial en ningún caso; la hidroxiprolina urinaria (HPU) fue siempre alta en el caso 1, se elevó tardíamente en el caso 2 y no varió en el 3. La radiología en el caso 1 recién reveló modificaciones 100 días después de la presunción clínica inicial; en el caso 2 hubo rarefacción del sacro y en el 3, acentuación osteolítica 90 días después de la agravación dolorosa. La centellografía ósea en ningún caso reveló caracteres distintivos. La TC efectuada en los casos 2 y 3 reveló sendos tumores que destruían respectivamente la cara anterior del sacro y del omóplato derecho. La histopatología mostró en el caso 1, en la segunda biopsia un sarcoma osteoclastico; en el 2 un osteosarcoma con células gigantes y en el 3 la tercera biopsia bajo TC evidenció células epiteliales atípicas atribuibles a un tumor digestivo. Infírese que: 1) el dolor incoercible constituyó el síntoma inicial más característico; 2) la E, FA y HPU no revelaron modificaciones orientadoras; 3) la TC constituyó la técnica de imágenes más idónea para el reconocimiento tumoral inicial.

1986

**ENFERMEDAD DE PAGET VERTEBRAL Y CLAUDICACIÓN NEUROGÉNICA.** H. Claus Hermberg, M.J. Pozzo, A. Morillo. Hospital Alemán, Buenos Aires.

Paciente de 76 años de edad, de sexo masculino, que desde hace 7 años presenta en forma intermitente episodios de dolor y parestesias en región genital e interna de ambos muslos. Desde hace 1 año y medio estos síntomas se hacen permanentes agravándose con la marcha, a lo cual se agrega paraparesia de tipo claudicante. Fue atribuido en un principio a patología urológica. Se le efectúa un urograma excretor en el que se aprecia una enfermedad de Paget, localizada en ilíaco derecho. Un centellograma óseo y radiografías detectan que también la vértebra D11 es pagética. El examen clínico vascular y neurológico y el estudio electrofisiológico (EMG y VC motora) fueron normales. Si bien parte de la sintomatología expuesta podía imputarse a una coxartrosis que el paciente tenía clínica y radiológicamente, el carácter claudicante de los síntomas sugería una claudicación neurogénica. Para aclarar la etiología de esta última se efectuó un TAC de la columna a nivel de la vértebra D11 y de la región lumbosacra, esto último en virtud de la significativa espondiloartrosis a ese nivel. La misma mostró una leve disminución de los diámetros del canal medular a nivel de D11. Bajo tratamiento con Calcitonina 100U diarias y APD 5 mg/kg/d, al cabo de 1 mes el paciente deambula sin claudicar y sólo persisten molestias de menor intensidad en región genital e interna de muslos. Los valores de FA previamente elevados se normalizaron. Esta rápida respuesta a un tratamiento conocido como eficaz para la enfermedad de Paget sugiere que la claudicación neurogénica se debería a un síndrome de robo vascular de la médula espinal a nivel de la vértebra afectada.

**EL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS DE TUMORES MALIGNOS EN EL HUESO PAGÉTICO. SOBRE DOS OBSERVACIONES.** F. Schajowicz, O. Velán, E. Santini Araujo, L. Plantalech, E. Fongi, E. Ottolenghi, G. Fromm. Registro Latinoamericano de Patología Ósea. IOA. Buenos Aires, y Servicios de Imágenes, Endocrinología, Clínica Médica y Ortopedia del Hospital Italiano, Buenos Aires.

Expónese la observación de dos casos de metástasis de tumores malignos en hueso pagético, aquejados por dos varones de 68 y 77 años de edad, en quienes inicialmente se habían presumido sendas complicaciones sarcomatosas de la osteítis de Paget. En el primer paciente, la manifestación fundamental consistió en dolor incoercible en hombro derecho. Los exámenes humorales fueron negativos, en tanto que la radiología, la centellografía y dos punciones-biopsias óseas (P.B.O.) de la escápula derecha revelaron osteítis de

Paget. En el segundo paciente, los exámenes radiológicos, humorales y una P.B.O. de sacro, impusieron también el diagnóstico inicial de Paget. En ambos casos, sendas P.B.O. efectuadas bajo tomografía computada (T.C.) permitieron la extracción de tejido, cuya histopatología reveló, respectivamente, metástasis de carcinoma de pulmón en hueso pagético de escápula derecha y de carcinoma de próstata en hueso pagético del sacro. Destácase la importancia decisiva de la P.B.O. bajo T.C. en la osteítis de Paget sospechosa de complicación o asociación neoplásica, en las localizaciones de escápulas, pelvis o sacro.

1989

USO DEL AMINOPROPILIDEN – BIFOSFONATO (APD) EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERFOSFATASIA FAMILIAR IDIOPÁTICA (HFFI). H. Cassinelli, C. Mautalén, A. Miglietta, J. Heinrich. División de Endocrinología, Hospital de Niños "R. Gutierrez"; Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

La HFFI, también llamada hiperostosis cortical deformante juvenil, es una enfermedad infrecuente caracterizada por deformidad esquelética progresiva, con niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica (FA) y de excreción urinaria de hidroxiprolina (OHPU). Se presenta un paciente de 6 años de edad con HFFI, el 3° afectado de 4 hermanos, que presentaba deformidades múltiples en extremidades, cabeza y tronco. En la radiología se observó un aumento del diámetro externo de los huesos largos, ausencia de la cortical y una desmineralización general del esqueleto. Los datos de laboratorio mostraron: normocalcemia, normofosfatemia y FA: 1370 UI/L y OHPU: 627 mg/24 hs. Se inició tratamiento con APD, iEV durante 5 días (0.75 mg/kg/día) en infusión lenta durante 3 horas, y posteriormente se pasó a la vía oral (8 mg/kg/día), en ambos casos asociada a calcio elemental (1 gr/día). Luego de 3 meses de tratamiento se constató una disminución de la FA a la mitad de los valores iniciales (660 UI/L) y una normalización de la OHPU (15 mg/24 hs.). No hubo modificación de la calcemia ni de la fosforemia. Tampoco se observaron alteraciones en el hemograma, hepatograma ni en la función renal. Se observó una mejoría clínica e incipiente disminución del ancho del hueso, mayor trabeculado y mejor delimitación de la cortical en el estudio radiológico. El APD parece ser un tratamiento útil en la HFFI, aunque se deberá seguir la evolución prolongada para llegar a una conclusión definitiva.

1990

OSTEÍTIS DE PAGET. I. VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN 485 PACIENTES DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. A. Fromm, E. Vega, L. Plantalech, A.M. Galich, E. Santini Araujo, J. Fusillo, C.A. Mautalén. Hospital Italiano; COMLIT, Buenos Aires. Bs. Aires.

Población y métodos. 265 varones y 220 mujeres pagéticos, con una incidencia de 77% de poliostóticos, fueron estudiados con Rx, centellografía ósea, fosfatasa alcalina, OHprolina/creatinina urinaria, calcio sérico, PTH y, en casos indicados, con punción biopsia ósea (PBO) y tomografía computada (TAC). Resultados. Verifícase: 1° deformación (fémur, tibia, cráneo) en 25.1%; 2° artrosis pagética (cadera, rodilla) en 22.9%; 3° fracturas patológicas (tibia, fémur) en 8.9%; 4° neurológicas, -compresivas y/o por secuestro arterial- (encefálica, medular) en 7.2%; 5° distrofia refleja simpática (miembros inferiores) en 1.0%; 6° osteomalacia iatrogénica por etidronato 1.0%; 7° sarcoma osteogénico (sacro, pelvis, maxilar inferior) 1.4%. CONCLUSIONES: 1° En la incidencia de deformaciones, artrosis y fracturas pagéticas, se considerará la influencia del peso del paciente. 2° En las complicaciones neurológicas por "secuestro arterial", está indicada la asociación de la calcitonina subcutánea con el pamidronato intravenoso. 3° El osteosarcoma pagético debe ser presumido ante la brusca acentuación del dolor, debiendo procederse a la P.B.O. bajo TAC.

OSTEÍTIS DE PAGET. II VALORACIÓN DE LAS AFECCIONES ASOCIADAS EN 485 PACIENTES DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. G.A. Fromm, E. Vega, L. Plantalech, A.M. Galich, E. Santini Araujo, C.A. Mautalén. Hospital Italiano; COMLIT, Buenos Aires. Buenos Aires.

Población y métodos. Están mencionados en Resumen I, a lo que se agrega la ecografía paratiroidea, en los casos indicados. Resultados. 1° Artrosis deformante (raquis, cadera, rodilla) en 159 casos (32,8%); 2° litiasis renal en 27 casos (5.5%), correspondiendo el 81.5% al sexo masculino; 3° hiperparatiroidismo primario en ocho mujeres (1.6%); 4° displasia fibrosa monostósica (tibia), en dos mujeres (0.4%); 5° osteoclastoma (rama isquiopubiana; malar, occipital) en un varón (0.6%); 6° metástasis de carcinoma en hueso pagético, en tres varones (0.6%). En dos casos asentó en sacro y en el tercero, en omóplato, correspondiendo los dos tumores iniciales a cáncer prostático y el restante a cáncer de pulmón. Conclusiones. 1° La incidencia de la litiasis renal y del hiperparatiroidismo 1°, revelaron similar preferencia de sexo que las respectivas afecciones originarias. Se solicitará sistemáticamente calcemia en el Paget y eventual ecografía paratiroidea. 2° El osteoclastoma asociado tendría etiología similar al Paget, pero menor tendencia a la degeneración maligna. 3° Para el reconocimiento de metástasis tumoral en hueso pagético, es imprescindible efectuar la P.B.O. bajo TAC.

HIPERFOSFATASIA FAMILIAR IDIOPÁTICA (HFI): RESPUESTA AL TRATAMIENTO PROLONGADO CON PAMIDRONATO (APD). H. Cassinelli, J.J. Heinrich, C.A. Mautalén, A. Miglietta, C. Bergadá. CEDIE, Hospital de Niños "R. Gutierrez"; Laboratorio de Osteopatías, Hospital de Clínicas. Buenos Aires, Argentina.

La HFI es una patología hereditaria infrecuente caracterizada por una alteración del hueso membranoso con aumento del remodelamiento óseo, deformidades esqueléticas progresivas y aumento de la fosfatasa alcalina plasmática (FA) y de la excreción urinaria de hidroxiprolina (OHP). Un niño de 5 años de edad con HFI, que presentaba deformidades múltiples en extremidades, cabeza, tronco y cuya radiología mostraba un aumento del diámetro de los huesos largos, ausencia de la cortical y una osteopenia general, fue tratado con APD: 1) infusión endovenosa (EV) lenta (3hs) (0.75mg/kg/día) durante 5 días, 2) vía oral (VO) (8-10mg/kg/día) durante 1 año, en ambos casos asociado a calcio elemental (1gr/día) (VO). Los resultados se muestran a continuación:

CA	P	FA	PTH	OHP (X±DS)
----	---	----	-----	------------

	(mg/dl)	(mg/dl)	(UI/L)	(pg/ml)	(mg/24 hs)	
BASAL	10.4	5.1	1370	55	659 ± 207	
EV	9.6	4.0	1580	96	196 ± 59	p<0.005
VO	10.4	4.8	410	68	212 ± 13	p<0.01
VALOR NORMAL	9-11	4-6	50-150	20-90	25 - 100	

Además se observó una mejoría clínica notable con un cambio bien manifiesto en la radiología: disminución del ancho del hueso, mayor delimitación de la cortical. No se produjeron efectos adversos. EL APD parece ser un tratamiento útil en La HFI inhibiendo el remodelado óseo.

1991

**SOBRE TRES CASOS COMPLICADOS DE PAGET CRANEAL.** G.A. Fromm, A.M. Galich, J. Fusillo, A. Morandi, E. Santini Araujo, R. Gutman. Servicios de Endocrinología, Neurología, Patología y CINEOT, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Coméntase la observación de 3 mujeres con Paget craneal, con floridas manifestaciones radiológicas y acentuada cefalea, asociada en 2 casos con sendos tumores craneales de distinta estructura.- En los 3 casos se recurrió al scan óseo, TAC y biopsia craneal. En los casos I y II se efectuó investigación humoral y clínica con infusión i.v. de pamidronato (45mg/día) durante 4 días.- En el caso I, de 56 años, hubo acentuada hipoacusia asociada con ruidos, marcha inestable, lateropulsión hacia derecha y nistagmus. La evocación de potenciales sugirió acentuada lesión bulboprotuberancial. En el caso II, de 83 años, hubo hipoacusia, inestabilidad de marcha y lateropulsión hacia derecha. Los potenciales evocados revelaron alteraciones del nervio óptico derecho y de las regiones coclear y vestibular. La T.A.C. indicó invasión tumoral de región cerebelosa, dilatación ventricular y edema cerebral. Prosiguió el crecimiento tumoral y la acentuación de los dolores craneales, y falleció el 29-VII-91. La biopsia postmortem reveló fibrohistiocitoma maligno. El caso III, de 61 años, aquejó cefaleas y edema cerebral. Notorio adelgazamiento y ESD: 110mm. La PBO bajó TAC, reveló Paget y dispersión cromática propia del linfoma. Cabe discurrir sin un oncogen haya promovido la formación conjunta de Paget y fibrohistiocitoma en caso II y con el linfoma en el caso III.

**TRATAMIENTO DE LA OSTEÍTIS DE PAGET CON DIMETIL-PAMIDRONATO (DMPA). COMUNICACIÓN PRELIMINAR.** G.A. Fromm, A.M. Galich, L. Plantalech, J. Fusillo, O. Parysow, V. Jaeger. Servicios de Endocrinología, Medicina Nuclear y Neurología, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Refiérese la experiencia recogida con un bisfosfonato de 3° generación, cuya dimetilación permite la reducción de la dosis y el efecto tóxico sobre la mucosa gástrica. Se investigó 10 Paget, de ambos sexos, de los cuales 8 fueron medicados con DMPA, según protocolo. La valoración humoral mensual reveló en 6 casos, disminución significativa de hidroxiprolina urinaria después de 30 días (p<0,05), que se acentuó a los 180 días (p<0,01), en tanto que la fosfatasa alcalina se redujo significativamente a los 30 días (p<0,005), para mantenerse a los 180 días (p<0,01). La valoración centelleográfica en 21 segmentos óseos, en 6 casos, antes y 2 y 6 meses después del DMPA, reveló disminución muy significativa a los 2 (p<0,001) y 6 meses (p<0,001) respecto de la basal. La droga debió ser interrumpida en 3 casos: 1° N°4, de 67 años, a los 90 días por neutropenia (962/mm<sup>3</sup>); 2° N°5, 80 años, por ulcus de pequeña curvatura gástrica; 3° N°10 de 71 años, a los 30 días, por angustia, palpitations, cefaleas, visión borrosa e hipoacusia derecha. En los 3 casos, el restablecimiento fue espontáneo. Se considera que, con las reservas pertinentes, corresponde proseguir la investigación.

1992

**SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA OSTEITIS DE PAGET CON DIMETILPAMIDRONATO (DM APD)** G.A. Fromm, L. Plantalech, A.M. Galich, E. Cambiasso. Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Buenos Aires.

En 1991, se expuso la experiencia obtenida en 8 pacientes, tratados durante 6 meses, con dosis de entre 50 y 200 mg/día, con disminución significativa de hidroxiprolina/creatinina urinaria (OHP/Cr) y fosfatasa alcalina suérica (FAS, ambas con p<0.001). Después de la suspensión del DM APD durante 12 meses, los controles efectuados cada 90 días revelaron la persistencia significativa de la disminución lograda, a la vez que un descenso de los valores obtenidos después del semestre de tratamiento, para la OHP/Cr (18.0 +/- 8.0 v 31.5 +/- 65.4) y FAS (14.05 +/- 0.5 v 18.5 +/-4.1). Respecto de los efectos colaterales, verificados anteriormente en 3 pacientes, destácase que en el caso 111, en quien el DM APD fue interrumpido a los 90 días del suministro de 100 mg/día, por una neutropenia de 962/mm<sup>3</sup>, un tratamiento efectuado dos años antes, ya había impuesto la suspensión por neutropenia. En resumen, se considera que: 1) La prolongada vida media del DM APD, permitiría acortar el período de tratamiento y/o prolongar los períodos de suspensión de la droga; 2) Se contraindicará el DM APD en los casos en que un tratamiento previo con pamidronato u otro bisfosfonato, haya provocado neutropenia u otra intolerancia.

1996

**HIPERFOSFATASIA FAMILIAR IDIOPÁTICA (HFI). SEGUIMIENTO DE 1 FAMILIA CON 3 MIEMBROS AFECTADOS DURANTE 25 AÑOS.** B. Oliveri, C. Mautalen, H. Cassinelli, E. Stefano, J.J. Henrich, C. Bergadá. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA.

La HFI es una enfermedad muy poco frecuente con menos de 50 casos reportados en la literatura, caracterizada por alto remodelamiento y deformaciones óseas. Una familia de 4 hijos (3 de ellos afectados) fue seguida durante 25 años con alguna discontinuidad, por vivir en San Juan y no cumplir adecuadamente con los controles. Un varón nacido en 1965, nunca tuvo manifestaciones de la enfermedad. Caso 1: Una niña nacida en 1970, presentó una forma severa de HFI diagnosticada a los 2 meses de edad. Era sorda, presentaba retinitis



pigmentaria, severo déficit de crecimiento y retraso neurológico; permanecía postrada en su cama. A los 24 años media 90 cm y pesaba 20 kg. Recibió tratamiento con calcitonina IM durante 2 años con interrupciones, mostrando disminución parcial de la fosfatasa alcalina (FA) y la hidroxiprolina urinaria y mejoría radiológica y clínica. A la edad de 19 años fue tratada con pamidronato oral (200 mg/día y a los 23 y 24 años recibió tres infusiones de pamidronato endovenoso con disminución de la hidroxiprolina urinaria, pero permaneciendo en valores elevados la fosfatasa alcalina ósea y presentando mejoría clínica. A los 25 años falleció de una infección respiratoria. Caso 2: Una niña nacida en 1974 con severa HFI detectada a las 2 semanas de edad. Fue tratada por pocas semanas con calcitonina intramuscular, con disminución de la hidroxiprolina. Nunca más recibió tratamiento, falleciendo a los 3 años de una neumonía. Caso 3: Un varón nacido en 1983 con HFI severa. A los 5 años fue tratado con pamidronato endovenoso seguido de pamidronato oral. Tuvo una mejoría clínica y radiológica evidentes y luego de 1 año del tratamiento la FA total disminuyó de 1370 a 410 UI/l (normal menos de 150) y la hidroxiprolina (THP) de 659 a 196 mg/24 hs. (normal <40). Debido a la mejoría, radiológica, clínica y bioquímica se le realizaron varias cirugías correctivas óseas, permitiendo la bipedestación y deambulación con apoyo. Actualmente recibe infusiones EV de pamidronato (15 mg x 3-5 días, 4 veces al año) con disminución de la THP pero la fosfatasa alcalina permanece elevada. Conclusiones: 1-El tratamiento temprano y continuo con bisfosfonatos sería el tratamiento de elección para FHI. 2-Este tratamiento disminuye el turn-over óseo y causaría mejoría clínica y radiológica permitiendo la corrección quirúrgica necesaria. 3-Las dosis y frecuencia del tratamiento deben ser establecidas. 4-La fosfatasa alcalina disminuye pero nunca llega y/o permanece en el rango normal en los pacientes de esta familia y en los publicados previamente.

1997

OSTEÍTIS DE PAGET (INFORME PRELIMINAR) EN BÚSQUEDA DE LA DOSIS MÍNIMA ÚTIL DE ALENDRONATO. R. Fiasché, E. Polack, A.B. Otero, Z. Man. Centro de Endocrinología T.I.E.M.P.O. Buenos Aires. Argentina.

La dosis útil de un medicamento nuevo, es motivo de controversia al utilizarlo en otras patologías, distintas de aquellas en que habitualmente es indicado. Tal el caso del alendronato (AL) que en dosis de 5-10 mg/d es utilizado con éxito en osteoporosis (OSP), mientras que en Osteítis de Paget (O de P) se sugirieron 40 mg/d. Buscando establecer esa dosis útil, 13 pacientes (P) (9 hombres y 4 mujeres), de edad  $x=71,4$  (rango 63-79 años), con diagnóstico de O de P (3 monostásicos y 10 polistásicos), fueron tratados con AL oral,  $x=12,3$  mg/d (rango 5-20) (20 mg: 1P, 10 mg: 7P, 5 mg: 5 P). Se indicó además 1000 mg  $Ca^{++}$  y 1200 UI/d de Vitamina D. El estado de actividad de la O de P (además de la sintomatología clínica), fue determinado y seguido por la fosfatasa alcalina sérica total (FAL) y expresado en relación al valor normal superior del método utilizado.

Tiempo	Nº P	Incremento de FAL (x + DS)	veces por encima de lo normal	Descenso%
basal	13	2,10+1,68		
3 meses	12	1,59+1,27		-22,7%+ 17
6 meses	8	1,48+1,32		-34,0%+21
9 meses	6	1,17+1,09		-52,0%+14

Cuatro P alcanzaron valores normales de FAL al 3er mes de tratamiento (30%), 3 P al 6to mes (33,3%) y 2 P al 9no mes (33%). A los 3 meses el 30% de los P tenían FAL normal (4/13), a los 6 meses el 62,5% (5/8) y a los 9 meses el 83% (5/6). Concluimos que se pueden utilizar dosis habituales de AL (5-10 mg) en el 1er. intento terapéutico de la O de P. Si al 3er mes, no hay respuesta clínica ni humoral, es posible duplicar la dosis.

1998

CURSO BREVE DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET CON OLPADRONATO ORAL. D. González, C. Mautalen. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Uno de los objetivos del tratamiento de la enfermedad de Paget con bisfosfonatos debería ser la normalización de la actividad de la enfermedad con la menor exposición posible a estos compuestos. Previamente hemos publicado los resultados obtenidos con dosis de 100 a 200 mg por día de olpadronato (OPD) oral administrados a lo largo de 3 meses (Medicina 57, Supl 1:25-28,1997). La potencia del OPD es similar al alendronato pero posiblemente por ser más soluble en el medio digestivo, puede usarse en dosis más altas. Se estudiaron 44 pacientes (27 hombres y 17 mujeres) de edad promedio 71 años (rango 48-81) con enfermedad de Paget activa de los cuales 38 habían sido tratados con anterioridad con drogas antiosteolíticas. Todos recibieron 200 mg de OPD administrado en 2 tabletas diarias (excepto dos pacientes que recibieron 400 mg/día) durante ( $X \pm 1DS$ )  $12 \pm 2$  días. Se realizaron determinaciones de fosfatasa alcalina ósea (FAO) cada 2 meses post OPD (valor normal: 5-21 IU/ml). La FAO inicial de ( $X \pm 1ES$ ):  $56 \pm 10$  UI/ml alcanzó un valor mínimo de  $19 \pm 1$  UI/ml ( $p < 0,001$ ), normalizándose en 34 pacientes, la mayoría dentro de los primeros 3 meses post tratamiento. Nueve pacientes no alcanzaron valores normales. 4 tuvieron una clara respuesta con un descenso de la FAO mayor del 50 % del basal y 5 tuvieron descensos entre el 20 y 40 % del basal. Un paciente no respondió. Treinta pacientes fueron seguidos luego de la normalización de la FAO: 21 permanecen en remisión luego de ( $X \pm 1DS$ )  $6 \pm 3$  meses y 9 presentaron un aumento de la FAO mayor del 25% del valor superior normal luego de  $6 \pm 2$  meses. Dos pacientes refirieron síntomas gástricos y uno diarrea. En conclusión, demostrada la efectividad de un corto curso de tratamiento con OPD oral, podría proponerse esta modalidad de administración como tratamiento de elección en pacientes con enfermedad de Paget activa.

ENFERMEDAD DE PAGET VERTEBRAL: DIECISEIS AÑOS DE EVOLUCIÓN EN UNA MUJER JOVEN. A. Bagur, C. Mautalen, G. Arce. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se presenta la evolución radiológica, bioquímica y densitométrica de una paciente con enfermedad de Paget durante 16 años. Caso clínico: MEH, mujer de 36 años consultó a un traumatólogo en 1981 por dolor lumbar. Las radiografías (Rx) fueron normales, excepto por una pequeña imagen de mayor densidad en L1. El diagnóstico fue islote de displasia osteocondensante. Posteriormente fue derivada a un endocrinólogo quien diagnosticó hipercalcemia (300-400 mg/24hs). Las Rx sugirieron osteopenia y fue tratada con Pamidronato oral durante un año. Seis años después consultó al Centro de Osteopatías por su osteopenia. La hipercalcemia persistió a pesar de una dieta baja en calcio. La fosfatasa alcalina total (FA) 8 U/ml (VN: 5-15), la hidroxirolina (THP) 15 mg/24hs (VN: 15-40) y la densidad mineral (DMO) de la columna lumbar fueron normales, por lo que no se recomendó tratamiento específico. En 25 mg/día de hidroclorotiazidas normalizó la calcemia. La fosfatasa alcalina ósea (FAO) estaba ligeramente elevada en 6/1995 23 U/ml (VN: 6-21) y la THP fue de 42 mg/24 hs. El estudio retrospectivo de las Rx mostró que el área hiperdensa de L1, inicialmente en el ángulo inferior derecho fue extendiéndose a todo el cuerpo vertebral. La DMO de L1 se incrementó un 37% en los últimos 5 años (10/1987: 1.278 g/cm<sup>2</sup> a 6/1997: 1.749 g/cm<sup>2</sup>). En 11/1995 se realizó una biopsia ósea de L1, mostrando un patrón histológico de Enf. de Paget. El centellograma mostró aumento de captación en L1 y esternón. En 5/1997 la FAO se elevó a 32 U/ml, sin incremento de los marcadores de resorción ósea (NTX: 25 nMBCE/mmol/creatinina, CTX: 190 mcg/mmol/creatinina). Se indicó tratamiento con Olpadronato 100 mg/día durante 12 días y en 10/1997 la FAO descendió a valores normales (14 y 16 U/ml). Ant. familiares: Los padres son descendientes de irlandeses. Ambas familias emigraron a Argentina y se casaron con integrantes de dicha comunidad. Los padres son primos segundos. El padre no tuvo la enfermedad, pero 2 de sus 10 hermanos tuvieron Paget. La madre tuvo Paget monostótico en fémur derecho. Conclusiones: 1-Radiológicamente la Enf. de Paget progresó desde una pequeña lesión inicial hasta comprometer todo el cuerpo vertebral. Esta evolución se debió a la falta de diagnóstico y tratamiento precoz. Posteriormente al diagnóstico: 2- Los marcadores óseos de resorción no determinaron la actividad de la enfermedad, pero sí la evolución. Solo la fosfatasa ósea se encontró elevada. 3- Dados los antecedentes familiares, la enfermedad de Paget debió ser evaluada dentro de los diagnósticos cuando la paciente tenía una pequeña zona afectada a los 36 años de edad.

2000

LINFOMA ÓSEO PRIMARIO EN PACIENTE CON PRESUNTO OSTEOSARCOMA PAGÉTICO. ¿ERROR DIAGNÓSTICO? G. Ghiringhelli, A. Sánchez, Z. Rubin. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires, Argentina

No es muy frecuente la localización primaria de linfomas en tejido óseo, siendo su ubicación más característica el fémur proximal. Se presenta el caso de un paciente cuyo diagnóstico fue en un comienzo enfermedad de Paget. Paciente de sexo masculino, 56 años, 1.83m, 90 kg. Consultó en 1994 por dolor severo en miembro inferior derecho, con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Paget, sugerido por la imagen radiológica del fémur proximal derecho y el centellograma óseo, que revelaba franca hipercaptación a dicho nivel. Padre portador de enfermedad de Paget. El laboratorio de rutina y los marcadores óseos eran normales. La punción biopsia ósea confirmó enf. Paget. Se inició tratamiento con calcitonina nasal, 100 U/día, sin alivio duradero. A principios de 1995 comenzó alendronato 10mg/día durante 2 meses, aumentando la dosis a posteriori a 20mg/día, además de AINE y amitriptilina para alivio del dolor. Laboratorio normal salvo hiperlipemia y leve aumento de la fosfatasa alcalina ósea: 26 U/dl, (V.N. 12-23). A los 10 meses de tratamiento, mejoría clínica, por lo que el alendronato se redujo a 10mg/día. En 3/1997, reapareció cruralgia, con marcadores óseos normales. En 4/1998 aumento franco del dolor al apoyar el miembro inferior derecho, En 5/1998, nueva radiología reveló deterioro e imagen de fractura de cuello femoral. La RMN sugirió posible sarcoma pagético. Sin embargo los marcadores óseos y la eritrosedimentación permanecieron normales. Se indicó cirugía inmediata: placa con tornillos y varias tomas para biopsia, las que revelaron linfoma óseo primario descartando enf. Paget. La revisión exhaustiva de la biopsia anterior descartó asimismo enf. Paget. Muy buena evolución bajo quimioterapia y pronóstico favorable. No siempre el linfoma óseo primario, también denominado reticulosarcoma, presenta imágenes líticas y ruptura cortical, sino asimismo áreas esclerosas con engrosamiento cortical, que pueden simular una enf. Paget.

MAYOR DISCRIMINACIÓN DIAGNÓSTICA DEL ISÓMERO ALFA DEL TELOPEPTIDO C-TERMINAL DEL COLÁGENO TIPO I (Alfa CTX), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET. C. Casco, S. Zeni, A. Oviedo, C. Mautalen. Centro de Osteopatías Médicas. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Argentina

Se ha observado que la beta-isomerización del telopeptido C terminal del colágeno tipo I, en la matriz ósea del hueso pagético está disminuida. Esto puede ser evaluado por inmunoensayos específicos, como el isómero beta (CTX TM), y el isómero alfa (Alfa CTX), en orina. El objetivo de la presentación es establecer si la medición de Alfa CTX, en pacientes con enfermedad de Paget, tiene mayor sensibilidad que la medición de CTX TM. Para ello se estudió en un corte transversal a un grupo de 28 pacientes pagéticos (15 hombres y 13 mujeres, edad 72 ± años) con diferentes estadios de actividad de su enfermedad. Se comparó con grupo control (8 hombres, 19 mujeres premenopáusicas y 12 mujeres posmenopáusicas). Métodos bioquímicos: Alfa CTX en orina se midió mediante un RIA que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido al isómero alfa I (Osteometer BioTech A/S-CrossLaps TM RIA); en suero, fosfatasa alcalina ósea (FAO), después de la precipitación con lecitina de germen de trigo; CT X TM, en orina con un ELISA, que utiliza anticuerpos policlonales que detectan principalmente el isómero beta (Osteometer BioTech A/S). Los resultados se expresan como Promedios ± DS. En el análisis estadístico se comparan los pacientes contra los controles normales con el test de Mann Whitney.

	Alfa CTX ug/mm Creat.	CTX TM ug/mm Creat.	COCIENTE AlfaCTX/CTX TM
Normales	173 ± 120	209 ± 76	0.85 ± 0.44
Pagéticos	531 ± 556*	318 ± 214**	1.64 ± 1.23***

\*P:0.002; \*\*P: 0.023; \*\*\*P: 0.001. Sobre 14 pacientes con enfermedad activa (FAO aumentada con respecto al valor normal), sólo 3 /14 tuvieron valores aumentados de CTX TM, y 9/14 Alfa CTX aumentados con respecto a los valores normales. Conclusión: El Alfa CTX, pero no el CTX TM, tiene sensibilidad para evaluar la actividad de la enfermedad de Paget.

2001

USO DEL PAMIDRONATO IV EN EL SARCOMA PAGET. Z. Man, R. Fiasche. TIEMPO, Buenos Aires, Argentina

La sarcomatización de un hueso afectado por Osteítis de Paget (OP) es su complicación más temida. El promedio de vida una vez realizado el diagnóstico no supera el año y no existe protocolizado ningún tratamiento. Presentamos el caso de una mujer de 68 años con OP en fémur derecho, diagnosticado radiológicamente (Rx) luego de una caída. Se solicitó el laboratorio habitual, otras placas Rx y se la citó en 20 días para iniciar tratamiento. En ese lapso las molestias atribuidas a la caída se habían constituido en dolor franco y permanente, la pierna se hallaba edematizada y la Rx mostraba ruptura de la cortical en el área de la lesión pagética e invasión de partes blandas. Con Ca, P, Cr séricos y hemograma normales, GSV elevada y FAL incrementada 3 veces, iniciamos una infusión de 90 mg de APD IV. Se le practicó limpieza quirúrgica reemplazando el hueso pagético con una prótesis no convencional. Luego de la cirugía, continuamos con las infusiones de 90 mg mensuales de APD, calcio y Vitamina D. A los 12 meses (m) se presentaron las primeras metástasis pulmonares, sin mostrar peoría del estado general. A los 18 m observamos un crecimiento local que obligó a otra limpieza quirúrgica. Continuamos con la misma medicación hasta completar 24 m en que la paciente entró en un deterioro de la conciencia y falleció al mes. En nuestra casuística de 5 casos, 4 fallecieron antes de los 8 m (rango 3-10 m), en mal estado general y sin poder detener la recidiva local ni las metástasis pulmonares. Consideramos que el APD IV en dosis de 90 mg/m durante toda la evolución de la enfermedad contribuyó a mejorar la calidad de vida de la paciente.

2003

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEÍTIS DE PAGET LOCALIZADA EN EL MAXILAR INFERIOR POR MEDIO DE LA COMBINACIÓN DE CENTELLOGRAFÍA (SPECT) Y DENSITOMETRÍA MAXILAR VOLUMÉTRICA (PQCT) V. Montangero, C. Escala, E.J.A. Roldán, O. Degross, M.C. Alac. Grupo de Osteología Maxilar (GOM) y Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires.

La densitometría maxilar volumétrica por pQCT permite localizar topográficamente y cuantificar subregiones con distintas calidades óseas en la mandíbula o maxilar superior. El sistema es utilizado con precisión para detectar focos osteopénicos y monitorear cambios metabólicos inducidos por modificaciones en las cargas que tanto dientes como procedimientos odontológicos afectan a esos huesos. A efectos de pronosticar la evolución de procesos mórbidos o tratamientos de esos focos osteopénicos, se asocia el estudio con SPECT, mediante el empleo de un trazador bisfosfonato marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , para diferenciar los sitios activos (fármaco-sensibles) de los inactivos (ausencia de actividad remodelatoria). La hipótesis general de trabajo es que solo el conjunto de cambios en los sitios activos modificará la función mecánica global del hueso estudiado. El propósito de esta presentación está limitado al estudio de un caso afectado con Paget, como modelo para observar el uso combinado de los sistemas diagnósticos. Se trata de un varón de 74 años de edad y evolución crónica de su Paget, poliostótico, pero que aquí enfocamos sus lesiones maxilares. Se presenta a la consulta con una intolerancia dolorosa a la prótesis dental, además muestra una tumefacción, dura compatible con un proceso flemonoso en los bordes basales de la mandíbula. Debido al mal estado general de las piezas dentarias restantes, las radiográficas periapical y la ortopantomografía muestran imágenes poco nítidas, borrosas, que se pueden confundir con procesos apicales dentarios. El estudio de SPECT muestra la hipercaptación del radiofármaco y el sistema pQCT muestra valores de densidad ósea volumétrica disminuidos ( $\text{DMOV total} < 400\text{mg/cm}^3$  en promedio de las subregiones) en los lugares afectados, junto a la deformidad de la cortical maxilar por la presencia de la enfermedad de Paget. Ambos sistemas se complementan aceptablemente permitiendo focalizar sitios de distinta densidad mineral y a la vez cuantificando en ellos el grado de actividad metabólica por hipercaptación. El paciente presenta actualmente un foco muy activo y extendido y se encuentra bajo tratamiento con bisfosfonatos, a efectos de corroborar en estudios nuevos si hay un comportamiento diferencial entre sitios de distinta actividad.

2004

UN CASO DE PAGET EN MANDIBULA: ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS EFECTOS DE PAMIDRONATO POR SPECT Y PQCT. V. Montangero, G. Tubert, S. Pérez-Lloret, E. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar. Buenos Aires.

Un paciente de 77 años de edad, con el diagnóstico de enfermedad ósea de Paget, monostótico, localizado en el hueso mandibular, fue medicado con dosis diarias de 200mg de pamidronato, manteniendo el control de su consumo de calcio y vitamina D. El mismo brindó la oportunidad de observar cambios cuantitativos en variables estructurales, dinámicas y bioquímicas del metabolismo óseo. La mandíbula del paciente fue estudiada a los 0, 2, 5, 7 y 10 (respectivamente tiempos A a E) meses con tomografía tridimensional periférica o pQCT (XCT 3000-D, Pforzheim), de baja radiación; foto emisión tomográfica simple (SPECT) con MDP  $^{99m}\text{Tc}$ ; y mediciones de fosfata alcalina sérica (FAs) y calcemia (Ca), entre otras. Al estudio densitométrico estándar (Capigliani R et al, Rev Arg Radiol 1998), se agregó un análisis por umbrales en regiones de interés seleccionadas en sitios corticales y medulares; y estudios anatómicos mediante el software del sistema pQCT. En el estudio SPECT se incluyó el rastreo en el húmero como blanco. La densidad mineral ósea (DMO) volumétrica de la mandíbula total no varió significativamente, sin embargo se detectó un rápido incremento en la DMOv trabecular. La figura 1 muestra el desplazamiento hacia la derecha, producto del aumento porcentual de áreas con mejor mineralización. Decayeron los valores del SPECT de 350mil a 15mil cpm (figura 2) y FAs de 238 a 90UI/L, sin mayores cambios en Ca. El diámetro interno intercortical en el mentón aumentó (densitométricamente) de 4,6 a 10,2mm (subcorticalización?).

Otras correlaciones fueron observadas entre la caída de FAs y la captación  $r=0.96$ ;  $p<0,05$  y el aumento del diámetro interno del mentón  $r= -0,98$ ;  $p=0,017$ . El caso sirve de modelo para el seguimiento cuantitativo de variaciones estructurales y dinámicas, del metabolismo óseo, por tratamientos medicamentosos. El pamidronato fue efectivo para disminuir los indicadores de activación metabólica (SPECT y FAs), mineralizar el hueso afectado por el Paget, y los sistemas utilizados permitieron cuantificar los cambios en períodos breves de seguimiento y en la región específica de interés.

**ENFERMEDAD DE PAGET ASOCIADA A TUMOR DE CELULAS GIGANTES.** M. Diehl, A. Morandi, M. González Salvia, S. Specterman, M. Gruenberg, L. Plantalech. Servicios de Endocrinología, Anatomía Patológica, Clínica Médica, Oncología y Traumatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

La degeneración neoplásica en el hueso pagético es rara. El osteosarcoma se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad de Paget, siendo el tumor de células gigantes (TCG) una complicación infrecuente. Este se observa generalmente en pacientes con Paget poliostótico de larga evolución y de mayor edad que los pacientes con TCG convencional. Es un tumor usualmente benigno pero puede ser localmente agresivo. Está constituido por células del estroma, células hematopoyéticas y células gigantes similares a osteoclastos. Su histogénesis aún no ha sido completamente aclarada. Se presenta a un paciente con TCG en región lumbar asociado a osteítis de Paget por su rareza y por las dificultades que plantea su tratamiento. Caso clínico: Paciente varón de 65 años, oriundo de Avellino (Italia) quien consultó en el 2003 por enfermedad de Paget poliostótica diagnosticada hace 15 años con compromiso de cráneo, raquis dorsolumbar, pelvis, femoral bilateral, húmero izquierdo y tibia derecha. Recibió tratamiento con calcitonina 100 U/día por 7 años, luego pamidronato ev c/3 meses y desde hace 6 años bisfosfonatos orales, calcio y vitamina D en forma irregular por motivos económicos. Otros antecedentes: obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus. El examen físico reveló deformación craneal, genu varo derecho y marcada limitación de la motilidad articular de ambas caderas. En el laboratorio presentó valores elevados de fosfatasa alcalina (FAL) 140 U/l (VN hasta 100) y fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) 5 U/l (VN hasta 4,7). Los restantes estudios del metabolismo mineral, parathormona y 25OH vitamina D fueron normales. Se indicó tratamiento con pamidronato 60 mg trimestral con normalización de la FAL y de la TRAP. Durante su seguimiento en mayo del 2004 comenzó con lumbociatalgia progresiva. Se solicitó RNM lumbar que mostró una masa de partes blandas heterogénea con compromiso del tejido paravertebral y ocupación del espacio epidural. Se realizó una punción biopsia con guía tomográfica que evidenció abundantes células gigantes multinucleadas entremezcladas con células mononucleares con diagnóstico de TCG de aspecto benigno. Evolucionó con paraparesia y dolor invalidante. Se realizó cirugía por vía anterior y posterior con resección parcial. Se confirmó el diagnóstico de TCG de bajo grado de agresividad. Se indicó radioterapia 4500 rads. Recibió durante un año infusiones de pamidronato 90 mg ev cada dos meses como co-adyuvante terapéutico. Evolucionó asintomático y con reversión del compromiso neurológico aunque la RNM de control mostró la persistencia de una masa de partes blandas a nivel de L3 y L4. Al año presentó fractura espontánea del quinto metatarsiano bilateral. Se suspendió el tratamiento con pamidronato por fracturas por stress asociadas a bajo remodelado óseo. Conclusión: La asociación entre enfermedad de Paget y TCG se ha observado en pacientes procedentes de la región de Avellino (aproximadamente 20 casos referidos en la literatura) y se ha postulado la influencia de factores ambientales y genéticos. Se ha propuesto que un aumento de la relación RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta)/OPG (osteoprotegerina) expresados por las células del estroma podría ser uno de los mecanismos que expliquen el desarrollo de las células gigantes y la osteólisis asociada al tumor. El tratamiento del TCG es controvertido. La cirugía es un tratamiento eficaz pero a nivel del raquis es difícil realizar una resección completa. También está descrito el tratamiento con radioterapia, la embolización arterial y el uso de corticoides. Se ha propuesto el tratamiento adyuvante con bisfosfonatos por su capacidad de inducir apoptosis en las células de este tumor.

## **OSTEODISTROFIA RENAL (INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y TRANSPLANTE)**

[Volver a índice](#)

1984

**PATOLOGÍA ALUMÍNICA: SU TRATAMIENTO CON DESFERROXIAMINA.** R.A. Rebai, A.J. Aliem, O.A. López Blanco. Servicio de Nefrología, Sanatorio Cruz Azul, Rosario.

Dos pacientes, L. P. y J. C. M., con síntomas y signos compatibles con intoxicación alumínica, en los que se comprobó hiperalbuminemia, fueron tratados con un quelante obteniéndose franca mejoría. El primer paciente presentaba: disartria, alucinaciones, delirio paranoide, crisis de grand mal intra y extradiálisis, dolores óseos intensos y total imposibilidad de deambular; EEG patológico; PTH sérica 5.3 Mu/l (VN: 4); aluminio sérico 546 µg/l (máximo aceptado: 100), medido con espectrofotómetro de absorción atómica. El segundo paciente tenía dolores óseos intensos, mioclonias, intensa dificultad para la marcha; EEG patológico; PTH 3.9 Mu/l (normal); aluminio sérico 454 µg/l. Ambos necesitaban tratamiento analgésico permanente. El dosaje de agua de la ciudad de Rosario mostró valores de aluminio de 89, 237, 390 y 454 µg/l en distintas muestras (máximo aceptado: 19). Se trataron con 5 g de desferroxiamina E.V. una vez por semana, durante diez semanas. La mejoría clínica fue evidente, desapareciendo los dolores, recuperando la deambulación y con retroceso total de los síntomas neurológicos. El aluminio sérico descendió al 30 y 50%, respectivamente, de los valores iniciales. Conclusión: Debe monitorearse el aluminio sérico de pacientes renales crónicos en hemodiálisis o que ingieren hidróxido de aluminio, con signos de

osteopatía o neuropatía y que presenten PTH normal o poco elevada. El tratamiento con desferroxamina aparece como efectivo para esta patología.

**MIELOMA MICROMOLECULAR, INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS DE MANTENIMIENTO E HIPERCALCEMIA. TRATAMIENTO DE LA MISMA CON CALCITONINA.** Z. Man, H. Srabstein, B. Gotlieb, A. Basch, O. A. López Blanco, M. A. Nadal, D. Gotlieb. Sanatorio Güemes, Hospital Privado, Buenos Aires.

En los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento (HM), la hipercalcemia severa no es frecuente; suele deberse a que el hiperparatiroidismo se ha tornado terciario o a intoxicación con metabolitos de la vitamina D. Comunicamos aquí un caso con diferente etiopatogenia. R. G.: 71 años, varón, portador de un mieloma múltiple micromolecular (MMM) e insuficiencia renal crónica (IRC), en tratamiento con HM desde enero de 1983, con lesiones óseas difusas en cráneo, pelvis, fémures, aplastamiento vertebral (D9, D10 y L2) y osteoporosis generalizada. Portador además de una enfermedad de Paget, diagnosticada por radiología y biopsia ósea, aparentemente de larga data por su extensión en pelvis y fémur derecho, de una artritis gotosa de 10 años de evolución, de litiasis coraliforme bilateral e hiperparatiroidismo secundario a su IRC. Cumplía ciclos de 8 mg/día de m-prednisona (una semana cada mes) por su MMM, con un suplemento oral de 1g/día de Ca. Cinco meses después de iniciar HM comenzó con confusión mental, dolor óseo generalizado e hipercalcemia severa, mostrando: calcemia (VN: 8.5 – 10.3 mg/dl) pre-HM= 13.4 y post-HM= 13; fosfatemia (VN: 2.5 – 4.5 mg/dl) pre-HM= 3.8 y post-HM= 3; fosfatasa alcalina (VN: hasta 113 mU/l/ml) 78 y PTH (VN: 0.22 – 0.80 ng/ml) 2. Internado, recibió 800 UMRC de calcitonina sintética de salmón por vía IM, a razón de 200 UMRC/día. Se lo hidrató por vía oral y no se lo ultrafiltró en ese lapso. La calcemia se estabilizó al quinto día en 9.8 mg/dl, continuándose con 100 UMRC por semana durante 12 semanas. La severa hipercalcemia podría atribuirse a hiperparatiroidismo terciario, a enfermedad de Paget transformada en sarcoma o a su MMM (a través de la producción de OAF). La persistente normalidad de la fosfatasa alcalina permitiría descartar las dos primeras teniendo en cuenta, además, la rápida remisión con la terapéutica instituida.

1985

**HIPERCALCEMIA SECUNDARIA A TRANSPLANTE RENAL.** C. Aguirre, J. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Médicas, U.B.A., Buenos Aires.

Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) disminuyen después del trasplante renal; sin embargo evidencias del hiperparatiroidismo pueden persistir después de varios años. Se describe el caso de un paciente de 36 años con injerto cadavérico de 2 años de evolución con hipercalcemia persistente. Se hemodializó durante 4 años y dos meses por IRC secundaria a glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En la evolución desarrolló hiperparatiroidismo con niveles de PTH de 1.725 % sobre el valor normal (SVN) con calcio  $9.47 \pm 0.61$  mg% P  $7.44 \pm 0.95$  m9%, FA  $213 \pm 58.8$  UI/L (VN 20-48 UI/L) con lesiones óseas severas diagnosticadas por biopsia y Rx-huesos. Seis meses después de trasplante renal exitoso (CICr promedio 89,2 ml/min) se constató hipercalcemia calcio  $11.4 \pm 0.66$  mg% e hipofosfatemia  $2.86 \pm 0.45$  mg %. Los niveles de PTH descendieron rápidamente en el post trasplante a 327 % SVN persistiendo aún en valores de 210% SVN. Las lesiones óseas mejoraron desde el punto de vista radiológico. Los resultados muestran en este paciente hipercalcemia post trasplante cuyo mecanismo estaría probablemente relacionado con la falta de involución de la hiperplasia Paratiroidea.

**EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN PACIENTE CON TRANSPLANTE RENAL E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.** G.A. Fromm, J. Ferraris, J. Ramirez, M. Camera, L. Plantalech, C.A. Casco, C.A. Mautalen, O. Althabe. Servicio de Endocrinología, Pediatría, Clínica Medica, Obstetricia del Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Metabólicas y Litiasis Renal.

Expónense las variaciones más importantes observadas en el primer embarazo de una paciente de 28 años, sometida 5 años atrás a un trasplante renal homólogo, que padecía hiperparatiroidismo secundario. El calcio sérico fue determinado por espectrofotometría de absorción atómica, la PTH y estradiol por radioinmunoensayo, la concentración mineral ósea (CMO) en la cortical del radio, por absorción de fotones. Antes del embarazo hubo frecuentes modificaciones de la calcemia y la PTH, oscilantes entre valores normales, altos y elevados. En la 9a. semana del embarazo se registró: calcio suérico 11.4 mg %; calcio iónico 5,99 mg %, PTH x2,1 y CMO 81.3 %. Al finalizar la semana 26: calcio suérico 10.4 mg%, calcio iónico 5,72 mg %. En la semana 28, la elevación de la mínima arterial a 100 mm de Hg condicionó la internación. En la semana 30, la calcemia ascendió a 14,6 mg %, con PTH x1,58 y estradiol 672 pg/ml. Durante la semana 33, dada la proteinuria (1 g/d) y la persistencia de la HTA, se practicó la cesárea, extrayéndose una niña de 1600 g sana, que no acusó hipocalcemia. Dos meses después del parto, se verificó en la madre: calcemia 10 mg%, calcio iónico 4,68 mg %, CMO 77.9 %. Destácase que se dirigió expresamente la resección paratiroidea durante el embarazo, cuya prolongación se había planeado hasta la semana 34. Presúmese que la hipercalcemia de las semanas 30 a 32, es imputable a la estimulación conjunta de la PTH y los estrógenos sobre el 1,25-dihidroxicolecalciferol, lo que explicaría también la disminución del CMO.

1986

**EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO Y PERÍODO POST-CESÁREA EN UNA PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.** G.A. Fromm, J. Ferraris, J. Ramirez, M. Camera, L. Plantalech, C. Casco, O. Althabe, Servicios de Endocrinología, Pediatría, Clínica Médica y Obstetricia, Hospital Italiano y COMLIT, Buenos Aires.

Expónense las variaciones más importantes halladas en el primer embarazo de una paciente de 28 años, portadora de un trasplante renal homólogo y afectada de hiperparatiroidismo secundario. En semana 9 del

embarazo se observó calcemia 11,4; calcemia iónica 5,99; PTH X 2.1. Al finalizar semana 26: calcemia 10,4; calcio iónico 5,72;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  146 (V.N. en 3er. trimestre 60-100 pg/ml). En semana 30, la calcemia ascendió a 14,6 y PTH x 1,8. En semana 33, la proteinuria y la HTA impusieron una cesárea, extrayéndose una niña de 1600g, sana, sin hipocalcemia. Durante las semanas 19, 28 y 54 consecutivas a la cesárea hubo relativa estabilidad de la calcemia (10,2; 10,5; 10,8), elevación del calcio iónico en semana 54 (5,52), elevación de PTH (X 3,45; X 3,70; x 4,26) y discreta elevación de  $1,25(\text{OH})_2$ : 47;67 (V.N. 30 - 60 pg/ml). Aunque la hipercalcemia de la semana 30 del embarazo implicó una complicación grave, no se recurrió a la resección paratiroidea. La mencionada hipercalcemia es atribuida a la estimulación conjunta de PTH y estrógenos sobre la  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -la-hidroxilasa. Esta hipótesis se refuerza por la comprobación de que en el período de 54 semanas consecutivo a la cesárea, a pesar de los valores significativamente más elevados de PTH, las variaciones del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y de la calcemia fueron más discretas.

**DISMINUCIÓN DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO) EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS DE MANTENIMIENTO (HDM).** C.A. Mautalen, E. Vega, G.A. Fromm. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se determinó el CMO del hueso cortical en el tercio medio del radio, por absorción de fotones en un estudio transversal de 78 pacientes en HDM. La edad fue:  $45 \pm 13$  años (límites 21 a 80 años), La permanencia en HDM al tiempo del estudio varió entre 1 y 100 meses, con un promedio de  $26 \pm 20$  meses. Se encontró una correlación negativa entre el CMO y los meses en HDM ( $r = -0.27$ ;  $p < 0.001$ ). Esta correlación aumentó a  $r = -0.38$ ;  $p < 0.001$  utilizando el coeficiente de Pearson, indicando que la pérdida ósea debido a HDM sigue una función exponencial, confirmando lo observado por Rickers et al en un estudio longitudinal de 36 meses (Clin. Nephrology 20:303, 1983). El CMO estaba dentro de los límites normales en el 63 % de los pacientes durante el primer año de HDM, en el 37 % durante el segundo año y en el 26 % durante el tercer año de HDM. La edad y sexo no influyeron sobre la pérdida ósea. Se estudiaron longitudinalmente 12 pacientes en HDM durante 15 meses. El promedio de pérdida ósea fue de  $0.23 \pm 0.08$  % por mes, pero el proceso fue altamente variable entre los pacientes. La HDM provoca una acentuada disminución del CMO, especialmente al comienzo del tratamiento. Dado que el proceso no es uniforme, la detección de los "perdedores óseos rápidos" es necesaria para la adecuada prevención y el control del tratamiento de esta seria complicación de la HDM.

**DETERMINACIÓN DE PTH MEDIO MOLECULAR (PTH-MM) E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HP 2°) EN HEMODIÁLISIS DE MANTENIMIENTO (HDM).** A. Bagur, E. Vega, C. A. Mautalen, J.C. Hoschoian, Z. Man, L. Sivak, C. Alberro, N. Cavalli, O.A. López Blanco, M.A. Nadal, D. Gottlieb. Unidad de Osteopatías y Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas y Sección Laboratorio y Servicio de Nefrología Sanatorio Güemes Hospital Privado, Buenos Aires.

La PTH-MM sérica fue determinada utilizando antisuero CH-9 (Dr. Slatopolsky) y el fragmento 43-68<sup>125</sup> como trazador en 106 pacientes en HDM. La CT estimularía la reabsorción de electrolito en la rama ascendente gruesa del asa de Henley y/o modificaría la permeabilidad al agua de los tubos colectores renales. Se han estudiado ahora los efectos de la CT sobre la PTH (Pr  $\pm$  IES) fue de  $3940 \pm 430$  pg/ml (rango: 200-20.000 pg/ml; normal: 20-100). Los niveles de PTH se correlacionaron con: 1) meses en HDM ( $r = +0.40$ ;  $p < 0.001$ ), 2) fosfatasa alcalina (FA) ( $r = +0.53$ ;  $p < 0.001$ ), 3) grado de lesión ósea en la Rx de manos ( $r = +0.417$ ;  $p < 0.001$ ), 4) fosfatemia ( $r = +0.33$ ;  $p < 0.005$ ). No hubo correlación entre PTH, edad, sexo, calcio iónico, calcemia y creatinina sérica. Los 9 pacientes con Rx de manos grado 3 (resorción subperióstica) se diferenciaron de los 34 con grado D (sin alteraciones manifiestas) en los meses en HDM ( $55.4 \pm 6.9$  vs  $31.5 \pm 4.9$ ;  $p < 0.01$ ) la FA ( $421 \pm 85$  vs  $119 \pm 23$ ;  $p < 0.001$ ) y PTH ( $12.100 \pm 1.400$  vs  $2.600 \pm 393$ ;  $p < 0.001$ ). Por su parte los 12 pacientes con PTH superiores a 10.000 pg/ml se diferenciaron de los 57 con PTH menores de 2.500pg/ml en que tuvieron mayor: meses en HDM ( $p < 0.005$ ), Rx de manos ( $p < 0.001$ ), FA ( $p < 0.001$ ) y fosfatemia ( $p < 0.01$ ). En conclusión la PTH-MM evalúa adecuadamente la alteración ósea producida por el HP 2° en la HDM. De los factores estudiados la hiperfosfatemia y los meses en HDM serían los estímulos para su hipersecreción.

**LA DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA (CAPD) EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL.** C.A. Mautalen, A. Bagur, M. Fuentes, L. Pinelli, R. Gutiérrez, R. Barone, L. Benedetti, A. Locatelli. Centro de Osteopatías Médicas y Servicios de Nefrología de Clínica Olivos y UOM, Buenos Aires.

Se efectuaron mediciones seriadas de calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina, PTH y CMO en 17 pacientes en DPCA. El calcio en el líquido de diálisis fue de 7.0 mg/dl. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: A) 5 pacientes que fueron estudiados cuando ya tenían más de 2 años en el DPCA al comenzar el estudio. B) 12 pacientes que fueron estudiados a partir de los primeros meses en DPCA. El período de observación fluctuó entre 6 y 24 meses. El CMO promedio en el grupo A fue  $616 \text{ mg/cm}^3$  en el 1er. estudio y de  $613 \text{ mg/cm}^3$  al finalizar. No hubo pérdida ósea apreciable. La calcemia inicial de 9.3 aumentó a 10.5 mg/dl (los pacientes recibieron calcitriol) y la PTH no se modificó significativamente. El CMO promedio en el grupo B fue de  $713 \pm 31 \text{ mg/cm}^3$  en el primer estudio y de  $698 \pm 30 \text{ mg/cm}^3$  al finalizar ( $p 0.02$ ). La variación mensual en el CMO fue de  $-0.27 \pm 0.09$  %. Nueve pacientes perdieron masa ósea entre -0.02 y -0.75% mes y dos pacientes tuvieron incrementos. La calcemia, fosfatemia y fosfatasa no mostraron variaciones significativas. La PTH aumentó en 7 sobre 11 pacientes. Los resultados indican que la CAPD per se no puede prevenir la declinación del CMO y el aumento de la PTH que conducen a la aparición de la osteodistrofia.

**ALUMINIO (AL) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (ICR).** M.C. Cortines, J.R. Ferraris, J.A. Ramírez, E. Santini, G. Jares, N. De Georgis, R. Cabrini. Dpto. de Pediatría, Hospital Italiano. Bs. Aires, Argentina.

Se ha observado depósito de AL en el tejido óseo de pacientes con ICR en hemodiálisis. Fueron estudiados 31 pacientes con ICR a los que se les administraba hidróxido de AL como tratamiento de su hiperfosfatemia. Se determinó en todos el AL sérico (s) y en 9 de ellos, en los que se efectuó punción biopsia ósea (cresta ilíaca) se marcó el depósito ósea de AL con técnica histoquímica del aluminón y se lo evaluó

histomorfométricamente en cortes sin decalcificar. De los 31 pacientes 27 se encontraban en hemodiálisis con un tratamiento promedio de 21,3 meses y cuya edad media era de 14,4 años, los restantes recibían tratamiento conservador con edad media de 2,7 años. El ClCr era en promedio de 50, 35ml/min/1.73m<sup>2</sup> (35, 40-58, 64). En el 100% de los pacientes el ALS estuvo elevado. En 15 de aquellos en hemodiálisis que recibían una dosis de ALe de 30,9 ± 5,8 mg/kg/día el ALS fue > de 100 µg/l mientras que en los 12 restantes que recibían dosis de ALe de 16,3 ± 2,8 mg/kg/día el ALS fue < de 100 µg/l. Dentro de la población que presentaba AL > de 100 µg/l se tomaron al azar 9 pacientes en hemodiálisis con síntomas de osteomalacia y se efectuó en ellos PBO. Previamente fue implementado el Test de Desferroxamina observándose un aumento medio de 435% en el nivel de ALS p.i. En todos los casos con la reacción del Aluminón se detectaron depósitos intraóseos de Al. La medición de área y superficie dió una correlación positiva entre el depósito óseo de Al y la cantidad de tejido osteoide.

1987

INCREMENTO DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO POR TRATAMIENTO CON DEFERROXAMINA. C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Laboratorio de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires. Argentina.

Se ha sugerido que el aluminio (Al) se deposita en el frente de mineralización, provocando severa disminución del contenido mineral óseo. El tratamiento con deferoxamina (DFO) conduce a espectaculares respuestas clínicas. En dos pacientes, un hombre y una mujer, con evidencias clínicas de osteomalacia dialítica, que tuvieron test de infusión de DFO positivo, sugiriendo intoxicación ósea por Al, medimos contenido mineral óseo en cuerpo entero (TBBM) y densidad mineral en columna lumbar (SBD) y cuello de fémur (FNBD), previo al tratamiento con DFO y después de 6 meses de iniciado. El TBBM, SBD y FNBD se valoró por densitometría de doble haz, con un Densitómetro Óseo Norland 2600. Los resultados pre, y después de 6 meses de tratamiento fueron: en el hombre, TBBM (g) 1481 y 2245.5. SBD (g/cm<sup>2</sup>) 0.988 y 1.970, FNBD (g/cm<sup>2</sup>) 0.701 y 0.800; en la mujer, TBBM 1226 y 2060, SBD 0.858 y 1.035, FNBD 1.340 y 1.442. Los resultados muestran que la respuesta clínica obtenida con el tratamiento con DFO puede adscribirse a un significativo incremento en el contenido mineral óseo y que su determinación por densitometría dual es de utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

1992

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON CALCITRIOL SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE OSTEOCALCINA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA. A.L. Negri, C.E. Bogado, E. Fradinger, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

La concentración sérica de osteocalcina (BGP) es un marcador bioquímico de formación ósea. En pacientes en hemodiálisis crónica se ha demostrado correlación entre la osteocalcina sérica y los parámetros histomorfométricos de formación ósea. Por otro lado, la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit. D, que estimula la síntesis de osteocalcina, es ampliamente usada como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes en diálisis. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la evolución de los niveles séricos de osteocalcina en pacientes en hemodiálisis crónica bajo tratamiento con calcitriol. Se estudiaron doce pacientes en hemodiálisis crónica con PTH intacta mayor a 200 pg/ml, que recibieron tratamiento con calcitriol en forma de pulsos orales (Grupo PO, n=6), 4 ug la 1ra y 3ra hemodiálisis de la semana, o en pulsos intravenosos (Grupo IV, n=6), 1 ug al final de cada sesión de diálisis, durante 12 semanas. Calcio y fósforo plasmático se midieron antes de cada sesión de diálisis, BGP, Fosfatasa alcalina total (FA) y su fracción ósea (FAO), cada 15 días y PTH intacta antes de iniciar y al finalizar el tratamiento. El tratamiento produjo un descenso en los niveles de PTH en ambos grupos pero fue estadísticamente significativo solo en el grupo IV. Por otro lado, la BGP disminuyó significativamente en ambos grupos, mientras no se observaron cambios en la FA ni FAO. Una correlación lineal significativa (r= 0.87, p<0.01) se encontró entre los cambios porcentuales respecto al valor inicial de PTH y BGP. La BGP, al contrario de FA y FAO, parece un marcador sensible del turnover óseo en estos pacientes.

1995

FUERZA MUSCULAR (FM) Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS A. Spindler, S. Paz, E. Lucero, A. Berman, A. Peñalba, N. Contino, S. Tirado. Centro de Estudio de Osteoporosis y Centro de Riñón y Diálisis, Facultad de Medicina, Tucumán.

El propósito de este estudio fue determinar la relación entre FM y DMO en pacientes en hemodiálisis periódica crónica. La DMO fue medida en columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral usando un equipo DEXA (Lunar DPX), la FM se evaluó con un dinamómetro isométrico a nivel de los músculos abductores, flexores y extensores de cadera (Músculos proximales) y extensores de columna. Se incluyeron 30 pacientes, 15 mujeres (edad 18-43 años) y 15 hombres (edad 18-65 años) en hemodiálisis durante un período medio de 45 meses (12-108). La DMO estuvo por debajo de los valores normales en el 60% de los pacientes. El rango de FM proximal estuvo entre 12 Kg. y 33.2 Kg. (x 20.8 Kg.), Fig. 1. La FM de los extensores de columna estuvo entre 3.8 Kg. a 22.6 Kg. (x 10.3 Kg.), Fig. 2. Hubo una correlación positiva entre la FM proximal y la DMO de cuello femoral, p<0.001. Esta correlación no fue significativa entre FM dorsal y DMO de columna lumbar. Se podría especular que otros factores tales como la fuerza de alto impacto podrían determinar la falta de correlación a nivel de columna lumbar. Este estudio indica que la relación entre FM y DMO en pacientes hemodializados es diferente en columna (falta de correlación) y cuello femoral (correlación positiva).

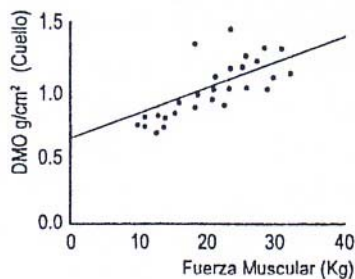


Figura 1

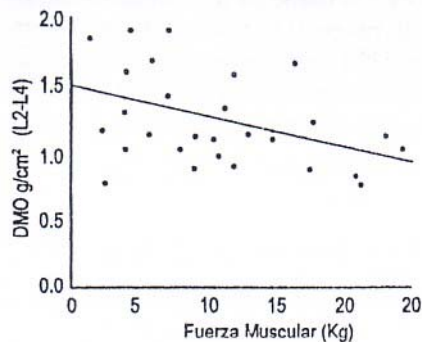


Figura 2

1996

PRESENTACIÓN DE UN CASO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS MIXTAS DE LOCALIZACIÓN ÓSEA POST TRANSPLANTE RENAL. S. Di Gregorio, J. Ferraris, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Italiano. Buenos Aires.

Con el advenimiento de los trasplantes de órganos y el tratamiento inmunosupresor consecutivo, se ha incrementado la incidencia de ciertas patologías óseas como la osteoporosis de alto recambio (debido al efecto catabólico directo de la ciclosporina A. CyA, y de los corticoides), y también se describen lesiones líticas óseas producidas por los Linfomas No Hodgkin (86% a células B, y 14% a células T), generalmente diagnosticados dentro de los primeros 20 meses del tratamiento inmunosupresor con CyA. Se presenta el caso de un varón de 19 años quien recibió un transplante renal cadavérico a los 5 años por una glomerulonefritis membranoproliferativa, fue tratado con: 1) CyA 125mg/día, 2) Deflazacort 10,5mg/día como esquema inmunosupresor y 3) 37,5 mg/día de calcitriol para control del hiperparatiroidismo. Consultó por náuseas, vómitos y tumor en región frontal de aparición espontánea. En las Rx de cráneo y pelvis se constataron múltiples imágenes osteolíticas, hipercaptantes en el centellograma óseo. Bioquímicamente se encontró: hipogammaglobulinemia, insuficiencia renal leve (creatininemia de 3mg%), elevación de PTH m.m. de 276pg/ml (V.N. 125pg/ml) e hipercalcemia de 12,5mg%. Se suspende el calcitriol lográndose mejoría de los síntomas y disminución de la calcemia a 10,9 mg%. Se realizó la biopsia ósea dirigida a la lesión lítica de cresta iliaca y se diagnosticó LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS MIXTAS, la inmunohistoquímica revela estirpe de linfocitos T. Se hallan en curso estudios serológicos de calcitriol y marcadores de infección por HTLV-1. Motiva la presentación de este caso, la observación de una patología maligna asociada al uso de CyA, de presentación tardía y de poco frecuente expresión clínica: con lesiones osteolíticas e hipercalcemia sintomática (probablemente debido a PTHrP, linfoquinas y/o calcitriol producidas por las células linfocíticas. La CyA favorece la proliferación clonal de células linfáticas por desbalance entre células T y B.

1998

PARATIROIDECTOMÍA QUÍMICA CON ETANOL EN SEIS PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO (HPT) SECUNDARIO Y Terciario.

La paratiroidectomía química es un procedimiento alternativo a la cirugía. Consiste en inyecciones secuenciales de etanol percutáneo -IEP- guiado por ecografía- Se presenta nuestra experiencia en 6 pacientes con HPT 2° y 3°: 4 en hemodiálisis (HD) y 2 con transplante renal (TxR), tratados con IEP. Se evalúa PTH intacta (Vn hasta 65 pg/ml), PTH medio molecular (Vn hasta 125 pg/ml), F. alcalina (F.A. hasta 190 mui/ml), calcemia (Ca s Vn 8.5-10.5 mg%), volumen y vascularización de Paratiroides (PTX) en el pre y post tratamiento con ecografía clásica y Doppler. RESULTADOS A) Tabla 1. Se logra la disminución del volumen paratiroideo, en 4/7 PTX analizadas; descenso (12.2-50.8%) de PTH, normalización de Ca s. Mejoría de F. alcalina.

Pac.	n PTX trat.	n IEP	% VOL. PTX*	PTH I	PTH F	CAS I	CAS F	F.A.I	F.A.F
A/HD	2	7	175/170	2040	1432	9.6	9.1	1950	1250
B/HD	2	7	66/40	1009	496	12.5	10.5	700	250
C/HD	1	2	-	646	361	12	8.4	918	223
D/HD	2	4	83	798	700	9.8	9.2	667	220
E/TxR	1	2	70	1417#	706.8#	11.8	10	198	162
F/TxR	2	8	150	1484#	793.8#	13.2	10.5	1120	320

B) Complicaciones observadas: Dolor trigeminal fugaz luego de IEP (10/30 IEP). Disfonía transitoria, (1/30 IEP), Hematomas (2: 1 superficial 2/30 IEP). C) Mejoría de los dolores óseos en todos los pacientes tratados. D) Se verifica disminución de la vascularización (Doppler) en todas las PTX alcoholizadas. E) la paciente A será intervenida quirúrgicamente pues la mejoría clínica no es satisfactoria; la paciente D aún se halla en tratamiento con IEP. CONCLUSIONES: La paratiroidectomía con IEP resultó útil en 5/6 pacientes tratados, redujo masa



paratiroidea funcionante, mejoró el hiperparatiroidismo y la remodelación ósea en pacientes transplantados y dializados.

2000

EFFECTO DE LA TERAPIA CORTICOIDEA EN LOS HUESOS DE NIÑOS TRASPLANTADOS RENALES T. Pasqualini, J.R. Ferraris, A.M. Galich, E.J.A. Roldán. Deflazacort Study Group. Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

El tratamiento con corticoides (CS) favorece el retardo de crecimiento, la aparición tardía de la pubertad y altera la composición corporal, incluyendo la masa muscular. CS tienen un efecto catabólico directo sobre la calcificación y promueven la apoptosis de los osteocitos, células que actúan como sensores de deformación ósea. Por lo tanto, la ganancia de resistencia ósea por unidad de masa muscular puede alterarse por los efectos de los CS sobre los osteocitos. Estudiamos 29 niños 3(1.5-8.6)(mediana y rango) años post-trasplante renal; 16 niños con metilprednisona (MP) desde el Tx (grupo:MP) y en 13 la MP había sido reemplazada por deflazacort(D)1.1(0.9-2.2) años antes del estudio(grupo D). Se estudiaron las variables óseas por DEXA, (DPX-L, Lunar Corp) y por pQCT (XCT3000, Norland-Stratec). Los resultados evaluados por pQCT fueron comparados con los de 28 niños normales. Al momento del estudio, ambos grupos, MP y D tenían (media±ds) 10.6 ± 2.3 y 11 ± 2.5 años, SDS de talla -3 ± 1.1 y -2.1 ± 0.8 (p<0.05), creatinina sérica 1 ± 0.3 y 1 ± 0.3mg/dl y dosis de corticoides equivalentes de 0.2 ± 0.1mg/kg/día de MP y 0.27 ± 0.1mg/kg/día de D. La relación lineal normal observada en los controles entre contenido mineral óseo (WBMC)/masa muscular (TBMM) (DEXA) no se observó en los niños con CS. A nivel de la medio-diáfisis tibial (pQCT), la resistencia ósea a la torsión (SSIp) fue significativamente más baja que en los controles apareados por edad (SSIp en D: 713.9± 273.3mm<sup>3</sup>, y en MP: 602.1±125.5 mm<sup>3</sup>; medias p< 0.18; varianza p< 0.01). Sin embargo, relacionando los datos con la correspondiente área de sección muscular, los niños con D fueron similares a los controles (p=ns), por el contrario los niños con MP presentaron valores más bajos. La sección transversal de alto contenido mineral óseo a nivel cortical de ambos grupos con CS mostró una media 37% más baja que los controles (p<0.001); hallándose también una diferencia significativa entre ambos grupos con CS (MP: 119.9±21.7mm<sup>2</sup>, D: 141.8±41.4mm<sup>2</sup>; media p<0.10 y varianza p<0.05). La densidad volumétrica ósea cortical de ambos grupos con CS no fue diferente a la de los controles. Conclusiones: Ambos grupos de niños con CS presentaron alteración en la adquisición de resistencia ósea a la torsión a nivel de la medio-diáfisis tibial. Este efecto puede ser secundario al retraso y/o alteración del desarrollo muscular. Sin embargo, en los niños con MP se observó una alteración adicional en la relación músculo/hueso.

EVOLUCIÓN INMEDIATA POST-PARATIROIDECTOMÍA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. A. Diaz, M.S. Parisi, M. Montesino, P. Curutechet, C- Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Departamento de Medicina y Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la evolución postparatiroidectomía de pacientes en hemodiálisis crónica (HC) y determinar los rangos de dosis de calcio y calcitriol utilizados como tratamiento de la hipocalcemia post-operatoria. Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes en HC que fueron sometidos a paratiroidectomía subtotal entre 1995 y 1999. De 12 pacientes: 5 fueron excluidos: 1 fallecido en el post quirúrgico inmediato y en cuatro no se obtuvieron datos suficientes para el seguimiento. Se evaluaron las dos semanas posteriores a la cirugía de 7 pacientes, 4 hombres y 3 mujeres, con hiperparatiroidismo secundario severo. Edad promedio±D.S. 39±17 años (rango:26-65), años de hemodiálisis 6±2(rango:3-8). Todos tenían evidencia radiológica de hiperparatiroidismo; la fosfatasa alcalina sérica total y/u ósea se encontraba por encima del rango de referencia; 6 tenían dolor óseo y 1 había sufrido una fractura patológica. En 4 la densidad mineral ósea (DEXA) del esqueleto total, estaba disminuida en un 18±6% (rango:-11 a -23), comparado con individuos de igual edad y sexo. La PTH estaba elevada en los 7 pacientes: medio molecular 13.000±3.460pg/ml (VN:20-100) e intacta 1.690±810 pg/ml (VN:15-65). El peso del tejido resecado fue 3,2±2.2g (rango:0,5-7.0). Los valores de calcemia (Ca<sub>s</sub>) fueron 9.5±0.8mg/dl (VN:8.9-10.4) y fosfatemia 6.5±1.9mg/dl (VN:2.6-4.4). En el pos-quirúrgico todos sufrieron hipocalcemia persistente. Evolución de la Ca<sub>s</sub>: el valor más bajo se observó al cuarto día 5.5±0.7mg/dl, a los 7 días y a los 14 días los valores fueron similares (7.7±1.0mg/dl y 7.8±1.1mg/dl respectivamente). Tratamiento:(Dosis diarias promedio) primera semana: calcio endovenoso (e.v.) 1.9±0.3g (rango:1.6-2.5), calcio oral 3.7±0.3g(3.3-4.1), calcitriol oral 1.43±0.64ug (rango:0.92-2.65). Segunda semana: calcio e.v. 1.7±0.4g (rango:1.1±2.3), calcio oral 4.1±0.6g (rango:3.4-4.9), calcitriol oral 3.15±0.75ug (rango:2.50±4.25). El tiempo de internación fue de 19±11 días (rango:10-43). Todos los pacientes tenían una osteopatía severa. El peso promedio del tejido resecado fue mayor que lo referido en la literatura. La hipocalcemia fue severa y persistente, incluso al momento del alta y a pesar del tratamiento instituido. La evolución obligó a aumentar la dosis de calcitriol que en la segunda semana fue mayor que en la primera (p<0.001). Las observaciones sugieren que los pacientes en hemodiálisis que requieren una paratiroidectomía son referidos con retardo, lo que acentúa el deterioro óseo y dificulta el manejo post-operatorio.

THE VALUE OF MULTI-SITE CORTICAL QUS MEASUREMENTS TO EVALUATE BONE DISEASES DUE TO CHRONIC RENAL FAILURE. PRELIMINARY RESULTS. J.A. Sisson de Castro, J.A. Costa, M.C. Foss. Endocrine Division - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS, Endocrine and Nephrology Divisions - Hospital das Clínicas de Ribeirao Preto - USP. Porto Alegre, Brasil

It is well known that chronic renal failure (CRF) causes important bone disease due to various mechanisms particularly in patients in chronic hemodialysis. A novel bone quantitative ultrasound device (QUS) capable to evaluate the speed of sound (SOS) at various bone sites is a promising tool to detect early manifestations of renal osteodystrophies. Three group of subjects were evaluate by QUS in three different skeletal sites, 1/3 distal radius (RAD) , third finger proximal phalanx (PHAL), and mid tibia (TIB), with a Sunlight-Omnisense by Sunlight Ultrasound Technologies Ltd., Israel. Controls (C) were healthy individuals 9 women/6 men, mean age 33,7 y., range from 23 to 59. Pre-dialysis (P) group were 3 women/4 men, mean age 49,0 range 29 to 64, who are

being followed for mild to moderate degrees of CRF. Dialysis (D) group were 4 women/ 5 man, mean age 36,0 range 22 to 60, in long term hemodialysis therapy with documented renal osteodystrophy. Measurements of the three sites were done in the same day. Repeated measurements in a same Individual for 11 different days showed a CV that varied from 0.7% in the RAD to 1.2% in the PHAL site. A phantom with low SOS value showed CV that varied from 0.13 to 0.17% for the major and the small probe, respectively. The results of SOS in m/s, mean and SD, are in the table:

Sites / Groups	C	P	D
PHAL	3825.6±131.7	3720.9±138.2	3527.0±136.3
RAD	4101.0±142.9	4066.0±96.4	3668.1±322.6
TIB	3938.3±95.4	3945.6±126.3	3609.7±237.5

Although controls tend to have higher SOS values in the regions studied the differences were only significant when compared to dialysis patients. Predialysis patients also showed significant higher SOS values in all sites when compared with patients on chronic hemodialysis. These results suggest that cortical SOS can be performed precisely in various bone sites and that this technique has a potential to detect and monitor renal osteodystrophies.

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ÓSEA BAJO RECAMBIO EN DIÁLISIS PERITONEAL. A.L. Negri, M. Alvarez Quiroga, L. Marino, E. Fradinger, J.R. Zanchetta. RTC Caballito e Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Actualmente la enfermedad ósea de bajo recambio (EOBR), en particular la enfermedad ósea adinámica, tiene una alta prevalencia especialmente en los pacientes en diálisis peritoneal. Recientemente se ha descrito que una fosfatasa alcalina ósea baja (<27 U/l) y una PTHi baja (<150 pg/ml) tienen una alta sensibilidad y especificidad para su diagnóstico. El propósito de este estudio fue evaluar la prevalencia de EOBR en nuestra población de pacientes en diálisis peritoneal diagnosticada por marcadores bioquímicos válidos como la FAO (Alfatase. Metra) y la PTHi (Nichols) y evaluar su posible asociación con factores de riesgo reconocidos. Se estudiaron 40 pacientes en CAPD con una edad promedio de 50,9±13,9 años, de los cuales 9 eran varones. La etiología de la IRC era: 23% glomerulonefritis crónica, 20% nefropatía diabética, 15% poliquistosis renal, 5% uropatía obstructiva y 35% desconocida. La medicación para su metabolismo fosfocálcico consistía en: quelantes de fósforo que contienen calcio 89% (77% con carbonato y 12% con acetato) e hidróxido de aluminio en el 4%, análogos de la vitamina D en el 37% de los pacientes. Al tiempo del muestreo sanguíneo el contenido de calcio del líquido peritoneal era de 3.5 meq/l en el 82.5% de los pacientes y de 2.5 meq/l en el resto. El 82% de los pacientes había estado previamente en hemodiálisis por un tiempo promedio de 55.8 meses (rango meses) y el promedio de tiempo en diálisis peritoneal era de 30 meses (rango 4 a 77 meses). Ningún paciente había sido paratiroidectomizado previamente y sólo 3 pacientes habían estado transplantados. La prevalencia de enfermedad de bajo recambio diagnosticada por una FAO baja fue del 43,2%. Una prevalencia comparable (50%) se observó usando un valor por debajo de 150pg/ml de PTHi.; 13 de 17 pacientes con FAO baja (76.5%) tuvieron también PTHi baja y 13 de 19 con PTHi baja tuvieron una FAO baja (68%). La prevalencia de episodios de hipercalcemia fue similar en los pacientes con EOBR que el resto de los pacientes (50%). Concluimos que la prevalencia de enfermedad ósea de bajo recambio es elevada en diálisis peritoneal y similar a la observada en poblaciones de EEUU y Europa.

PUNCIÓN ALCOHOLIZACIÓN DE PARATIROIDES (PEIT) EN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO MÉDICO. W. Douthat, S. Orozco, G. Garay, P. Massari. Sección Metabolismo Óseo y Mineral. Servicios de Nefrología y de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Escuela de Posgrado en Nefrología. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina

Introducción: El PEIT (Parathyroid ethanol injection treatment) es una alternativa terapéutica para el hiperparatiroidismo secundario (HPT) en la insuficiencia renal crónica (IRC), refractaria al tratamiento médico convencional. El objetivo de este estudio fue determinar factores pronóstico de éxito del PEIT. Materiales y métodos: Estudiamos 9 pacientes con IRC en hemodiálisis con HPT severo y sin respuesta al tratamiento médico. Se realizaron un total de 20 punciones en 17 glándulas, bajo control ecográfico, utilizando etanol 95%. Resultados: El grupo de pacientes Respondedores (n=4) (Reducción porcentual de PTHi Basal respecto al final del tratamiento >40%) tuvo una disminución significativa de PTHi del 61,0 ± 18,3 % (PTHi Basal 1872 ± 493 vs Final 669 ± 439 pg/ml, p<0.01). En los No-respondedores (n=5) hubo una disminución no significativa en la PTHi del 14,6 ± 14,3 % (PTHi Basal 634 ± 299 vs Final 571 ± 341 pg/ml), PTHi y FA basales fueron significativamente superiores en los Respondedores comparados a No-Respondedores (p<0.005 y p<0.05 respectivamente). Igual ocurrió con el volumen nodular individual y total por paciente (4,9 ± 3,0 vs 1,0 ± 0,5 cc y 7,4 ± 5,5 vs 1,7 ± 1,1 cc, p<0.03 y p<0.05 respectivamente). Los pacientes Respondedores tenían niveles basales de PTHi por encima de 1000 pg/ml, mientras que en los No-Respondedores estaban por debajo de dicha cifra. En los Respondedores se detectó un número menor de nódulos paratiroides, aunque de mayor tamaño, que precisaron menos punciones con mayor volumen de alcohol, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Conclusiones: El PEIT es una alternativa válida para el hiperparatiroidismo refractario. Se obtiene respuestas adecuadas en aquellos pacientes con niveles de PTHi superiores a 1000 pg/ml y volumen nodular superior a 2.5 cc.

CAMBIOS EN EL PÉPTIDO DE DEGRADACIÓN DEL COLÁGENO TIPO I (ICTP) SÉRICO EN LOS PACIENTES CON OSTEODISTROFIA RENAL EN HEMODIÁLISIS LUEGO DEL TRATAMIENTO CON CALCITRIOL. G. Orellano, S. Zeni, M. Cangiano, J. Somoza, M. Parisi, E. Vega. TRC y Laboratorios Orellano-Elorza, San Luis, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas Universidad de Buenos Aires. Argentina

La determinación de productos de degradación del colágeno tipo I como el dominio del telopéptido de entrecruzamiento de la piridinolina del colágeno tipo I (ICTP) podrían estimar en forma indirecta la velocidad de degradación del hueso. En este estudio evaluamos el ICTP como marcador de resorción en 38 pacientes en hemodiálisis (5.6±4 años) afectados por osteodistrofia renal que concurren a un centro de hemodiálisis de San

Luis. Este grupo estaba formado por 16 mujeres y 22 hombres, 22 pacientes recibieron calcitriol oral 3 veces por semana (entre 0,75 a 3 ug) de acuerdo a los niveles iniciales de parathormona intacta (PTHi) (8 mujeres 53.5±14.9 años y 14 hombres 57.6 ± 15.2 años); un grupo de 16 pacientes no fue tratado (8 mujeres: 55.1±17.3 y 8 hombres: 54.6±16.7 años). Todos recibieron carbonato de calcio y eritropoyetina. Se determinó Calcio (Ca) (mg/dl), Fósforo (P) (mg/dl), PTHi (pg/ml), Fosfatasa alcalina ósea (FAO: U/L) e ICTP (ug/L) basalmente y a los 6 meses. Los resultados fueron los siguientes:

(media±DS)	Ca sérico	P sérico	PTHi	FAO	ICTP
No tratados					
Basal	9.0±0.6	5.1±1.2	503±598	188±218	62±11
6 meses	9.7±0.7	5.6±1.2	455±591	197±244	78±52
Tratados					
Basal	8.7±0.7	5.3±1.1	439±223	142±50	70±33
6 meses	9.7±0.6	5.6±1.3	115±92	109±40	55±31

\*p<0.05 respecto del valor inicial. Sólo el Ca mostró un cambio significativo a los 6 meses en los no tratados; el P, PTHi, FAO e ICTP no variaron significativamente. Contrariamente, el P no varió mientras que PTHi, FAO e ICTP disminuyeron y el Ca aumentó significativamente, en los pacientes tratados. Conclusiones: El ICTP mostró una disminución paralela a la presentada por la PTHi y la FAO por el tratamiento con calcitriol, con lo cual se demuestra la utilidad de este marcador de resorción para evaluar los cambios en el metabolismo óseo.

EVALUACIÓN DE UN NUEVO MARCADOR DE RESORCIÓN ÓSEA EN SUERO, (CROSSLAPS) Y MASA ÓSEA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES (TR). A. Oviedo, A. Wittich, C. Casco, S. Zeni, S. Di Gregorio, B. Oliveri, A. Bagur, J. Argento, L. Re, D. Cassadei, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires. Argentina

El objetivo del estudio, fue evaluar en un corte transversal el metabolismo mineral y óseo, en (TR). Se estudió a 39 TR (21 mujeres, 18 hombres), de 45.8 ± 11.2 años. El tiempo pos-trasplante fue de 135 ± 55 meses. Todos los TR fueron tratados con corticoides, tracolimus /ciclosporina, azatioprima. Se determinó en sangre: calcio (Ca), fósforo (P), PTH intacta (iPTH), fosfatasa alcalina ósea (FAO), CrossLaps (sCTX), creatinina, y calcio/creatinina en orina de 24 hs. En 31 pacientes se realizó densitometría (DMO) de esqueleto total (ET) columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF), y morfometría vertebral (MXA) (Lunar Expert). Estos resultados se expresaron como Z-Score respecto de un grupo control con igual edad y sexo. Resultados:

Parámetro	Pacientes-(Media ± DS)	Controles-(Media ± DS)
Ca mg%	10.2 ± 0.6	9.6 ± 0.3
P mg%	4.2 ± 1.2	3.8 ± 0.6
iPTH pg/ml	132 ± 109*	28.3 ± 13
FAO U/L	105 ± 33*	45 ± 12
sCTX nM	7.2 ± 6.4*	2.6 ± 1.4

(\*p<0.05 comparado con el grupo control). El sCTX fue significativamente más alto en los TR y correlacionó significativamente con iPTH (r=0.361, p<0.02), y con FAO (r=0.416, p<0.02). Al dividir por niveles de iPTH, >100<, el subgrupo con iPTH mayor a 100 pg/ml, tuvo valores de sCTX superiores de aquellos con iPTH menor a 100 pg/ml (7.3±1.6 vs 4.8±1.1, p<0.02) (X ±DS). En la DMO el ET fue el sector más afectado, (Z: -1.6 ± 1.0), luego el CF (Z: -1.2 ± 1.0), y la CL (Z: -0.9 ± 1.4). El 74 % de los pacientes presentaban Z-Score por debajo de -1 DS, en ET, 58% en CF y 49 % en CL. Ocho de 31 pacientes tuvieron fracturas vertebrales por MXA. No hubo correlación entre masa ósea y tiempo de trasplante, edad de los pacientes, años de menopausia, tiempo transcurrido desde el trasplante, dosis acumulada de corticoides, y parámetros bioquímicos como iPTH, FAO, y sCTX. Conclusión: 1- La utilización de un marcador de resorción ósea sérico como sCTX, sería un método no invasivo y sensible para evaluar el compromiso esquelético en TR. 2- La osteopenia y/o osteoporosis que presenta un alto porcentaje de estos pacientes tendría un origen multifactorial.

2001

PARATIROIDECTOMÍA QUÍMICA CON ETANOL EN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCIARIO J. Fassi, R. Lambertini, P. Farias, O. Blejman, G. Rosa Diez, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano. Buenos Aires.

La paratiroidectomía química es un procedimiento alternativo a la cirugía. Consiste en inyecciones secuenciales de etanol percutáneo (IEP) guiado por ecografía. Se presenta nuestra experiencia con IEP en hiperparatiroidismo (HPTH). POBLACION Y METODOS: Se evaluaron 18 pacientes tratados con IEP. Tiempo de seguimiento 12 meses (3 a 36 ). Se trataron 15 pacientes en diálisis (D) (5 con HPTH terciario y 10 con HPTH secundario grave) y 3 pacientes con trasplante renal (TR). Se evaluó: Calcemia (Ca), Fosfatemia (P), Fosfatasa Alcalina Total (FAL, expresada como FAL/FAL máxima) Parathormona (PTH). Se consideró respondedor (R) al tratamiento a todo aquel que presentó una disminución de los niveles de PTH mayor al 30% (Giangrande y col, 1994). RESULTADOS: 66% (10/15) de los pacientes D fueron R. Tabla (X ± SEM)

	D / R			D/Nor			TR		
	Basal	Δ 6 m	Δ 12 m	Basal	Basal	Δ final	Basal	Basal	Δ final
Ca(mg/dl)	10.2±0.44	9.41±0.5	9.5±0.9	9.98±0.5	11.4±1.4	9.8±0.5	11.4±1.4	11.4±1.4	9.8±0.5
P (mg/dl)	5.87±0.6	4.57±0.7	5.2±0.7	5.88±0.44	2.3±0.6	2.1±0.3	2.3±0.6	2.3±0.6	2.1±0.3
FAL/Fma	4.97±1.36	4.97±3.4	0.92±0.4	7.7±2.1	1.47±0.5	0.92±0.2	1.47±0.5	1.47±0.5	0.92±0.2
X									
PTHi	1497±251*	873.1±226*	903.3±349*	1393.4±577	113.6±10.3	82.8±0.8	113.6±10.3	113.6±10.3	82.8±0.8

(pg/ml)					
Nro.	2.5±1		2.5±1	1	
Glánd.					
Volumen	1.9±1.4	1.24±0.24	3.4±2.2	0.4±0.2	0.27±0.23
Parat cc					

\* ANOVA p<0,05

4/5 HPTH terciario en D y 3/3 TR normalizaron la Ca. Tres de los pacientes R recidivaron, dos fueron realcoholizados y en uno se indicó cirugía. Los pacientes no R presentaron tendencia a mayor volumen de paratiroides, sin diferencias bioquímicas basales. Tres pacientes tuvieron PTH post IEP < 300pg/ml, los cuales presentaban -PTH basal 848,3 ± 10,1 pg/ml. Entre las complicaciones se registró: paresia cuerda vocal transitorio (2), edema y hematoma en cuello (3) hipocalcemia sintomática (3). CONCLUSIONES: La IEP es útil en pacientes D con HPTH terciario o secundario no respondedores al tratamiento médico y en TR con HPTH terciario. Se aconseja su uso en pacientes con moderado compromiso óseo, PTH <1000 pg/ml y volumen de paratiroides < 2cc.

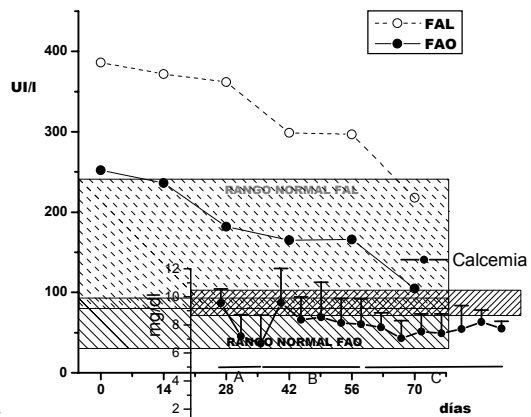
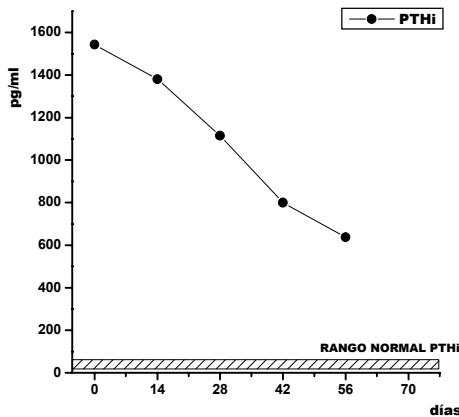
2002

RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO CON DOXERCALCIFEROL (1 $\alpha$ -HIDROXIVITAMINA D<sub>2</sub>) EN UN PACIENTE HEMODIALIZADO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO PERSISTENTE POSTPARATIROIDECTOMIA. M.S. Parisi, B. Oliveri, J. Somoza, C. Mautalen. Sec. Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas, Univer. de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Ha sido reportada la eficacia del Doxercalciferol (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>2</sub> o 1 $\alpha$ D<sub>2</sub>) en pacientes hemodializados con moderado a severo hiperparatiroidismo secundario. El 1 $\alpha$ D<sub>2</sub> produce una reducción de los niveles de parathormona intacta (PTHi), sin embargo este efecto se acompaña con frecuencia de hipercalcemia. Objetivo: evaluar el efecto del tratamiento con 1 $\alpha$ D<sub>2</sub> sobre los niveles séricos de PTHi, fosfatasa alcalina ósea (FAO), foafatasa alcalina total (FAL), calcio y fósforo, en un paciente en hemodiálisis con hiperparatiroidismo moderado persistente postparatiroidectomía. Hombre de 42 años de edad. En hemodiálisis desde los 34 años debido a insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía obstructiva por tuberculosis renal. Antecedente de síndrome de compresión medular por la presencia de un tumor pardo localizado en la tercera vértebra lumbar y dos lesiones similares de menor tamaño en los elementos posteriores de D12 y cuerpo vertebral de D10. Se realizó laminectomía y remoción de masa ubicada en L3 en su totalidad y una paratiroidectomía subtotal. Los hallazgos anatomopatológicos de la lesión fueron compatibles con un tumor pardo. Luego de la cirugía el paciente recuperó gradualmente la deambulacion y no presentó dolor. Luego de 20 meses el paciente deambulaba y se encontraba asintomático. Las dos lesiones vertebrales remanentes, evaluadas por RMN, no presentaron progresión. Laboratorio: PTHi: 1544pg/ml (VN: 10-65), FAO: 252UI/l (VN: 31-95), FAL: 386UI/l (VN: 68-240), calcemia: 9.3mg% (VN: 8.9-10.4) y fosfatemia 5.2mg% (VN: 2.5-4.5). Comenzó tratamiento con 1 $\alpha$ D<sub>2</sub> (30 $\mu$ g/sem, 4 cápsulas de 2.5 $\mu$ g postdiálisis, en tres tomas) y 3-6g/d de carbonato de calcio por vía oral.

Resultados:

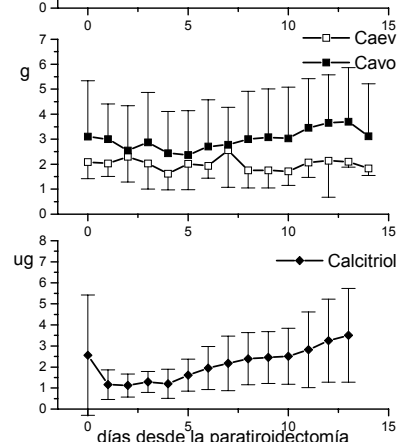
La figura muestra la reducción de los niveles de PTHi (-58.7% con respecto al basal), FAL (-43.5%) y FAI (-58.3%). Durante las 10 semanas de seguimiento los valores de calcio sérico permanecieron dentro del rango de referencia y los niveles de fósforo fueron menores de 5.7mg% (rango: 3.3-5.7). El paciente continúa en tratamiento. El tratamiento con 1 $\alpha$ D<sub>2</sub> fue eficaz para disminuir los niveles de PTHi y FAO y normalizó los niveles de FAL.



2003

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO POSTPARATIROIDECTOMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS. C. Ochoa Federico, M.S. Parisi, A. Bagur. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

La afectación esquelética en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis, depende del



grado de hiperparatiroidismo secundario (HPT 2°) que presentan. El compromiso esquelético previo a la cirugía determina a su vez la evolución inmediata post paratiroidectomía (PTX). El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar en forma retrospectiva la evolución de los parámetros del metabolismo mineral y el tratamiento instituido durante los 14 días posteriores a la PTX. Se revisaron las historias clínicas de 18 pacientes (13 hombres y 5 mujeres) con diagnóstico de HPT 2° a IRC, a los que se les realizó una paratiroidectomía subtotal en el Hospital de Clínicas entre 1995 y 2003. La edad promedio fue de 37.9±14.6 años (X±DS) (rango: 22-65a), tiempo de hemodiálisis previo a la cirugía 7.2±3.4 años (rango: 3-13a). Evaluación pre PTX: Todos los pacientes tenían evidencia radiológica de hiperparatiroidismo. Laboratorio: PTHi 1895±930pg/ml (16 pacientes), PTHmm ~6000pg/ml (2 pacientes) y fosfatasa alcalina ósea 855±1028UI/l (9 pacientes). Densidad mineral ósea (DXA): esqueleto total Tscore: -1.99±1.70, Zscore: -1.78±1.67 (14 pacientes). Evolución post PTX: 17 pacientes presentaron el llamado síndrome del hueso hambriento; uno presentó persistencia de su HPT 2°. En la figura se muestra la evolución de la calcemia y tratamiento instituido, en los 14 días posteriores a la cirugía (X±DS). El valor más bajo de calcemia se observó al segundo día post PTX 6.7±2.0mg/dl, 5 pacientes presentaron hipofosfatemia transitoria en el periodo descrito. Tratamiento: Las dosis máximas y mínimas utilizadas durante los 14 días post PTX, divididas en tres periodos fueron: A) 1° al 2° día: calcio endovenoso (Caev):0.8-5.0g/d, calcio oral (Cavo):1.0-6.0g/d, calcitriol:0.50-2.25ug/d. B) 3° al 7° día, Caev:0.5-6.0g/d, Cavo:1.0-8.0g/d, calcitriol:0.50-6.6ug/d. C) 8° al 14° día, Caev:1.0-5.0g/d, Cavo:1.0-8.0g/d, calcitriol:0.50-9.00ug/d.

Conclusiones: Todos los pacientes presentaban severo compromiso esquelético. La hipocalcemia fue persistente y requirió altas dosis de calcio y calcitriol para mantener las calcemias en valores cercanos a la normalidad.

PARATIROIDECTOMIA QUIMICA CON ETANOL EN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCARIO. J. Fassi, R. Lambertini, P. Farias, O. Blejman, G. Rosa Diez Guillermo, A.M. Galich, R. Guelman, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano. Buenos Aires.

La paratiroidectomía química es un procedimiento alternativo a la cirugía. Consiste en inyecciones secuenciales de etanol percutáneo (IEP) guiado por ecografía. Se presenta nuestra experiencia con IEP en hiperparatiroidismo (HPT) en pacientes con insuficiencia renal en diálisis. Población y métodos: Se evaluaron retrospectivamente 30 pacientes en diálisis que recibieron tratamiento con IEP por hiperparatiroidismo, 148 procedimientos realizados. Se incluyeron 21 pacientes seguidos más de 3 meses, edad x 41.6 + 14.2 años (24-66), 15 HPT secundarios y 6 terciarios; el seguimiento promedio fue 14 + 10.4 meses (3-36). Se evaluó: Calcemia (Ca), Fosfatemia (P), Fosfatasa Alcalina Total (FAL, expresada como FAL/FAL máxima) y Parathormona (PTH). Se consideró respuesta positiva (R) al IEP cuando la PTH descendía más del 50% de su valor basal y respuesta óptima a una PTH final menor de 300 pg/ml. Resultados: Se verificó disminución de los niveles de PTH y producto Ca x P luego de IEP (tabla). Once pacientes fueron R (52,3%) y 6 lograron niveles de PTH óptimos (28,6%). Cinco de 6 pacientes con HPT terciario normalizaron la Ca. Las mejores respuestas se observaron en IEP de 1 sola paratiroides (PTH final 376.1 + 128.7 pg /ml vs 1045.8 + 215 pg /ml, p< 0.02, 1 vs más de 1 paratiroides visibles respectivamente); 7/8 pacientes fueron R y 5/8 tuvieron respuesta óptima (x<sup>2</sup> 4,851 p<0,028; x<sup>2</sup> 4,318 p< 0,038 respectivamente). Cuatro pacientes no respondedores se operaron posteriormente, sin complicaciones. Las complicaciones de los 148 procedimientos fueron: paresia cuerda vocal transitorio (1,3%), empeoramiento de tumor pardo (0,06%), edema y hematoma en cuello (2%), hipocalcemia sintomática (2%).

Tabla (x±sem) (n)

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca x P	FAL/Fmax	PTHi (pg/ml)	Volumen (cc)
Basal (21)	10 + 0,3	6 + 0,3	61.2 + 3.9*	3.8 + 0.8	1292.7+ 149.7**	1.9 + 0.4***
Post IEP(21)	9.4 + 0,2	5.2 + 0,4	48.5 +3.7*	4.2 + 0.8	790.7 + 162**	0.9 + 0.2***
1 glándula (8)	10 + 0,5	6.2 + 0,6	63.3 + 8.4	3.9 + 1.8	1208.2 + 236.3	0.8 + 0.3f
Mas de 1 glándula (13)	10 + 0,3	6.0 + 0,4	59.9 + 4	3.8 + 0.7	1344.8 + 199.3	2.6 + 0.5f

\*P = 0,024; \*\*p = 0.028; \*\*\* p = 0.004; f p < 0.01

Conclusiones: La IEP es útil en pacientes en diálisis con HPT secundario o terciario no respondedores al tratamiento médico. Se obtienen los mejores resultados en pacientes con una sola paratiroides evidenciada por ecografía.

OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS. M. Buttazzoni, G. Rosa Diez, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de OP en un centro de diálisis y evaluar la influencia del hiperparatiroidismo secundario (HPT2) en la pérdida de masa ósea. Población y métodos: Se evaluaron 68 pacientes, 34 varones, con IRC en hemodiálisis trisemanal (HD). La edad promedio fue 53±18 años. La edad x de menopausia fue 43±8.6años. Se realizó densitometría ósea (DMO), con aparato DPX LUNAR, de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF). Se consideró el T score (clasificación de la OMS) y el Z score para evaluar la pérdida de masa ósea primaria o secundaria a la IRC. Se evaluó el metabolismo mineral y parathormona intacta (PTHi). Se consideró hipoparatiroidismo funcional (HIPOPTF) e HPT 2 según PTHi <100 o >300 pg /ml respectivamente. Resultados: La prevalencia de baja masa ósea (T-score < -1) fue del 80%; en 32 pacientes (15 varones) se observó OP (T score <-2.5). Los pacientes con OP presentaban mayor edad (x:60 ± 17años vs

osteopenia  $48.2 \pm 17$  y normales  $52.1 \pm 17.5$   $p < 0.05$ ). Se verificó HPT2 en el 26% de la población e HIPOPTF en el 36,9%. El 65 % de los HPT2 presentó OP. Al subclasificar a los pacientes con OP según z score menor o mayor a -2, se verificó que los más graves (49%) presentaban menor edad ( $52.4 \pm 4.6$  vs  $70.4 \pm 2.3$   $p < 0.001$ ), baja masa ósea trabecular (CL T-score  $-2.38 \pm 0.28$  vs  $-1.33 \pm 0.37$   $p < 0.031$ ) e incremento de producto CaxP ( $54.3 \pm 0.5$  vs  $43.9 \pm 3$   $p < 0.05$ ) que se adscribe al HPT2. Se observaron correlaciones inversa con la edad y CF ( $r = -0.58$   $p < 0.001$ ) en toda la población y el tiempo de amenorrea con CL ( $r = -0.48$   $p < 0.05$ ); CF ( $r = -0.63$   $p < 0.01$ ) y TR ( $r = -0.48$   $p < 0.05$ ) en mujeres con OP. Conclusiones: Los pacientes en HD están propensos a la OP en mayor porcentaje que la población general. Se diagnóstico OP en el 47% de los pacientes evaluados y la OP masculina representó el 44% de los varones en HD. La pérdida de masa ósea se adscribe al HPT2 en el 49% de la población más joven y a la edad e hipoestrogenismo en la restante (menopausia temprana, correlación negativa con el tiempo de amenorrea). La DMO de CF es el mejor sitio para detectar baja masa ósea. Consideramos que es importante en todo centro de diálisis controlar el HPT2, corregir el hipoestrogenismo en las mujeres y establecer estrategias preventivas de OP en la población de mayor edad.

2004

POTENCIALES EFECTOS TOXICOS DEL HIERRO SOBRE EL TEJIDO OSEO DE PACIENTES EN HEMODIALISIS. L. Santangelo, A.M. Galich, G. Rosa Diez, A. Morandi, L. Plantalech. Servicio De Endocrinología, Nefrología y Anatomía Patológica del Hospital Italiano De Buenos Aires

Es conocido el desarrollo de lesiones óseas, adinámicas u osteomalacia, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) por depósito óseo del aluminio ( $Al^{+++}$ ). El tratamiento intravenoso de hierro ( $Fe^{++}$ ) es una práctica frecuente en pacientes dializados. Sin embargo poco se conoce acerca de la intoxicación ósea con  $Fe^{++}$ . Recientes publicaciones muestran que el  $Fe^{++}$  podría ser un factor que favorezca lesiones óseas y su depósito en las paratiroides (GPT) es causa de hipoparatiroidismo. Presentamos los hallazgos en dos pacientes con IRC en diálisis trisemanal intoxicados con hierro. 1: Punción biopsia ósea (PBO):  $Fe^{++}$  5/5,  $Al^{+++}$  6,48%, hiperosteoidosis. Ecografía: 3 GPT visibles. Bioquímica: calcemia: 7,9 mg%, fosfatemia: 4,8 mg%, FAL: 323 mUI/ml (h/100), TRAP: 5,9 mUI/ml (h/4,8), PTH: 225 pg/ml (h/65). 2: PBO:  $Fe^{++}$  5/5,  $Al^{+++}$  9%, hiperosteoidosis. Ecografía: 4 GPT visibles. Bioquímica: calcemia: 10,7 mg%, fosfatemia: 6,9 mg%, FAL: 108 mUI/ml, TRAP: 6,8 mUI/ml, PTH: 178 pg/ml. Teniendo en cuenta los actuales criterios internacionales de Hiperparatiroidismo (HPT) en dializados (PTH > 300 pg/ml) la bioquímica demuestra una disminución en la secreción de PTH, a pesar de presentar GPT visibles en la ecografía (indicador de estadio avanzado) e hipocalcemia en un caso. Se postula la presencia hipoparatiroidismo funcional por sobrecarga de hierro. La reacción de Perl's evidenció depósitos de hierro en las trabéculas de hueso mineralizado. En ambos casos se observó hiperosteoidosis, incremento del volumen, espesor y superficie del osteoide. Se verificó en el primer caso aumento de la velocidad de mineralización ( $1.96$  u/día vn:  $0.5$ ). Esta patente de alta actividad osteoblástica se observa en pacientes con HPT grave que ningún paciente presenta. Las alteraciones anatómicas descritas imitarían los efectos tóxicos del aluminio en su primer estadio. La acción del  $Fe^{++}$  en el metabolismo óseo y mineral deberá explorarse en pacientes en HD que reciben tratamiento con hierro intravenoso.

EVALUACION DE HUESO CORTICAL POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA CUANTITATIVA PERIFERICA EN DIALISADOS PERITONEALES (DP). A.L. Negri, R. Barone, C. Lombas, C. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas y STR Hurlingham SRL, Buenos Aires, Argentina.

Antecedentes: Los estudios de sitios óseos ricos en hueso cortical han sugerido una alta prevalencia de osteopenia en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 (IRC-5). La tomografía Computada Cuantitativa Periférica (pQCT) es una nueva técnica que permite la evaluación no invasiva en forma separada de hueso trabecular y cortical. Objetivos: Nosotros evaluamos parámetros de hueso cortical por pQCT en un grupo estable de pacientes IRC-5 en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y los comparamos con aquellos obtenidos en sujetos sanos control. Correlacionamos los parámetros de hueso cortical con densitometría ósea del esqueleto axial y con el contenido mineral óseo total (CMOT) obtenido por densitometría areal. Métodos: se evaluaron 22 pacientes en DPCA y 27 controles normales. Los parámetros de hueso cortical fueron obtenidos a nivel del radio distal usando un aparato de pQCT Stratec XCT 960. Se efectuaron correlaciones entre parámetros de hueso cortical, tiempo en diálisis, edad, y niveles séricos de PTH intacta. En los pacientes DP también se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello femoral y cuerpo entero por densitometría areal. Resultados: Los pacientes en DPCA mostraron un significativo incremento en el AreaTotal(AT) ( $p = 0.006$ ), en la circunferencia endóstica ( $p < 0.0001$ ) y en el buckling ratio ( $p < 0.0001$ ) con una significativa reducción en la DMO volumétrica cortical (VcDMO) ( $p = 0.04$ ) y en el espesor cortical (cThK) ( $p < 0.0001$ ). El tiempo total en diálisis se correlacionó negativamente con BMD radial Total ( $p < 0.01$ ) y la VcBMD ( $p < 0.01$ ). La edad se correlacionó positivamente con AT ( $p < 0.01$ ), las circunferencias endóstica ( $p < 0.01$ ) y perióstica ( $p < 0.01$ ) y negativamente con VcDMO ( $p < 0.01$ ). Los niveles séricos de PTH intacta se correlacionaron positivamente con los perímetros endóstico ( $p = 0.04$ ) y perióstico ( $p = 0.01$ ). No se encontraron correlaciones entre área cortical, VcDMO y cThK con los niveles séricos de PTH intacta. El CMOT correlacionó significativamente con el contenido mineral cortical radial ( $p < 0.001$ ) cA ( $p < 0.001$ ) y cThK ( $p < 0.01$ ) pero no con la DMO radial total, el VcDMO o el buckling ratio. No se encontraron correlaciones entre el contenido radial cortical, la densidad, el área, el espesor o el buckling ratio y la DMO medida a nivel de la columna lumbar o el cuello femoral. Conclusiones: Los pacientes DP muestran osteopenia cortical con un marcado afinamiento cortical. Estas alteraciones óseas son en parte mediadas la acción de PTH sobre el hueso cortical. Se encontraron buenas correlaciones entre el CMOT y varios parámetros corticales radiales (contenido, área y espesor) pero no con otros (DMO total, VcDMO o el buckling ratio). No se encontraron correlaciones entre parámetros de hueso cortical medidos a nivel del esqueleto periférico con la densidad ósea areal medida a nivel del esqueleto axial. Futuros estudios deben ser efectuados en pacientes IRC-5 en diálisis para evaluar si los parámetros de hueso cortical obtenidos por pQCT predicen mejor el riesgo de fractura en esta población que la DMO areal.

## OSTEODISTROFIA HEPÁTICA Y TRANSPLANTE

[Volver a índice](#)

1987

SOBRE UN CASO DE OSTEODISTROFIA HEPATICA. L. Plantalech, D. D'Agostino, G. Fromm. Servicios de Endocrinología y Pediatría del Hospital. Buenos Aires.

La incidencia relativamente infrecuente de osteopatías de origen hepático, inducen a la presentación de un varón de 14 años afectado de hepatitis crónica activa e insuficiencia hepatocelular, complicada de una osteopatía a predominio vertebral. Las constancias fundamentales fueron: Raquialgia, rarefacción ósea con vértebras bicóncavas y cuadro humoral con: a) Calcemias 6,8 -8,2 mg/dl b) 25OHD: 5 ng/ml (vn: 8 a 41) c) RTP: 97% d) PTH: 24 pg/ml (20-90) e) Mg: 1,9 mg/dl f) Albumina 2,4 gr %. La P.B.O. reveló-trabéculas adelgazadas con predominio de la resorción ósea y osteoide normal. Se consideró un síndrome osteoporótico con déficit de 25OHD<sub>3</sub>. La institución de prednisolona (40mg/día) con calcitriol (0.5 ug/día), HTZ (50mg/día), y fluoruro de sodio (40 mg/día), promovió mejoría de la hepatitis y normalización clínica y humoral de la osteopatía. Se concluye que 1) El síndrome osteoporótico fue secundario a los efectos del déficit de vitamina D sobre a) actividad osteoblástica y b) Mala absorción intestinal de calcio. Cabe presumir la incidencia de factores PTH--símiles como linfoqui en presencia de resorción ósea incrementada, PTH normal y enfermedad autoinmune. 2) La asociación terapéutica de la prednisolona con el calcitriol, las tiazidas y eventualmente el fluoruro de sodio, ha representado un tratamiento eficaz.

1989

ALTERACIONES ÓSEAS EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. A. Bagur, C. Mautalen, J. Findor. Laboratorio de Osteopatías Médicas. División Gastroenterología. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

Las enfermedades hepáticas crónicas pueden causar una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO). Se estudió un grupo de 21 pacientes con cirrosis biliar primaria. Se efectuaron mediciones de DMO en columna lumbar y cuello de fémur por absorción de fotones con un equipo Lunar DP<sub>3</sub>. Se determinó calcio, fósforo, 25OHD<sub>3</sub>, osteocalcina en suero, calcio o hidroxiprolina urinaria. Se efectuaron radiografías de la columna dorsal y lumbar. Los promedios de las determinaciones de laboratorio se encontraron dentro del rango normal pero 5/21 pacientes tenían niveles de 25OHD<sub>3</sub> disminuidos, 4/21 hipocalcemia y 4/21 osteocalcina disminuida. Los resultados de DMO fueron los siguientes:

	Columna lumbar	Cuello de fémur	Δ de Ward	Trocanter
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.950±0.15	0.718±0.14	05.64±0.14	0.555±0.12
Z-SCORE <sup>1</sup>	-1.42**	0.95*	-1.31**	-1.48**

Los estudios radiológicos mostraron osteoporosis manifiesta (aplastamiento y biconcavidad vertebrales) en el 41% de los pacientes. La DMO de dichos pacientes fue menor en comparación a los que no presentaron alteraciones radiológicas (0.896±0.16 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.039±0.17 g/cm<sup>2</sup>). La diferencia se acercó a la significancia estadística 0.05>p<0.1. El 50% de los pacientes tenían una DMO femoral por debajo del umbral de fractura de fémur y el 65% tenían DMO por debajo del umbral de fractura vertebral.

Estos hallazgos señalan una alta prevalencia de osteodistrofia en pacientes con CBP. La disminución de la masa ósea es mayor en las áreas esqueléticas con predominio de hueso trabecular. La prevención de esta alteración de considerable significancia clínica debe ser investigada.

1992

DENSIDAD MINERAL OSEA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA. C. Tau, M. Gamba, D. D'Agostino. Centro de Osteopatías Médicas. Servicio de Gastroenterología, Dto de Pediatría, Hospital Italiano.

La enfermedad ósea metabólica es común en pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica. Una disminución del contenido mineral óseo del tercio distal del radio en estos niños fue descripta recientemente. El objetivo de este estudio fue de evaluar la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar L1-L4, en 16 pacientes (8♀ y 8♂) afectados de Atresia Biliar Extrahepática (n=13) intrahepática (n=1) y hepatitis crónica (n=2). Trece niños (6♀ y 7♂) eran < de 3 años (1,74 + 0,41(x ± DS) y 3 tenían 10, 10,4 y 11 años de edad (los 2 últimos con hepatitis crónica). Trece pacientes presentaban Colestasis severa y 3, Colestasis leve (Bilirrubina total > y < de 3 mg % respectivamente). Cinco pacientes presentaban desnutrición severa e Hipertensión Portal fue observada en 3 pacientes. Todos los pacientes estaban suplementados con Vitamina D (2000-5000 UI/día) y Lactato de Calcio (calcio elemental: 500-1000 mg/día). Se realizaron mediciones Séricas de Calcio (SCa), Fósforo (SP), Fosfatasas Alcalinas (FAL) y Creatinina (SCreat) en 12 pacientes. En una muestra de orina en ayunas se determinó el índice Calcio/Creatinina (UCa/UCreat). Al momento del estudio, 6 pacientes tuvieron radiografía de mano y muñeca para determinar Edad Ósea, signos de Osteopenia y Raquitismo. La DMO fue medida con un densitómetro con tubo de rayos X (Hologic 1000). Hipocalcemia se observó en 5/12 pacientes (7,94 ± 0,43 mg %), tres de los cuales tenían desnutrición severa; 7/12 niños tenían SCa normal (9,60 ± 0,57). Las FAL estaban elevadas en todos los pacientes (1265 ± 580 UI/L; VR: < 500). SP (4,74 ± 1,67 mg %), SCreat, UCa/UCreat (0,13 ± 0,09 mg/mg) estaban dentro de los valores normales para la edad. De los pacientes explorados, todos salvo uno presentó Osteopenia radiológica y retraso de la Edad Ósea. Dos pacientes (2/6) presentaron signos de Raquitismo. La DMO estaba por debajo del valor normal para la edad (JCEM,1990.70:1330) en 8 pacientes con Colestasis severa y progresión de la

enfermedad de más de un año: 5 niños con desnutrición severa ( $0,22 \pm 0,04$  vs.  $0,47 \pm 0,09$  g/cm<sup>2</sup>) y 3 niños con buen estado nutricional ( $0,29$  y  $0,30$  vs.  $0,42 \pm 0,07$  y  $0,47$  vs.  $0,68 \pm 0,15$ ). Los 8 niños restantes tenían DMO dentro de los valores normales para la edad (3 de los cuales que estaban en el mínimo del valor normal presentaban Colestasis severa). Los datos obtenidos sugieren que la DMO en niños con enfermedad hepática crónica estaría relacionada con el grado de Colestasis. Se agradece a la Fundación de Osteología Arg. que hizo posible este Trabajo.

1993

**OSTEODISTROFIA HEPATICA: INFLUENCIAS HORMONALES Y METABOLICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA EN PLAN DE TRANSPLANTE (CHPT).** L. Plantalech, A.M. Galich, F. Russo Picasso, C. Macias, G. Fromm. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Sección de Hepatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El uso de drogas inmunosupresoras en pacientes con transplante hepático agrava la osteopatía metabólica pre-existente. Con el objeto de implementar futuros tratamientos preventivos, se estudiaron 18 pacientes (9 varones), portadores de CHPT de diferentes etiologías (edad x: 40.6rango: 19-61 años). Se evaluaron parámetros bioquímicos clásicos, hormonas calciotrópicas y otras que interactúa en el tejido óseo (T3, IGF1, sus hormonas reguladoras HGH, TSH). Se valoró la masa ósea esponjosa y cortical mediante densitometría a rayos X -DMO-. Resultados: Se observó: 1- Valores medios inferiores normales de Cap:x:  $8.41 \pm 0.54$ , n:18, Pp:x:  $2.86 + 0.86$  n:18 asociados a parámetros de resorción en rangos normales y elevados: OHPu/Cru:  $39.4 \pm 21.3$  y Fosfatasa ácida tartrato resistente -TRAP- x:  $13.6 \pm 17.24$  n: 11. 2- Los niveles séricos de PTH fueron normales: x:  $84.9 \pm 100.6$ , y su actividad expresada por el clearance de P, x:  $16.4 \pm 7.3$  fue discretamente elevada. 3- La DMO lumbar correlacionó positivamente con Ca (r:  $0.5p < 0.05$  n:16) y negativamente con el OHPu/Cru (r:  $0.62, p < 0.05$  n:11), la bilirrubina (Bi) (r:  $-0.49, p < 0.01$ , n:16), la HGH (r:  $-0.86, p < 0.001$ , n:17) y la TSH tanto basal como Mx (r:  $-0.49, p < 0.01$  n:16; r:  $-0.6, p < 0.01$  n:17) respectivamente. 4- La subpoblación de CHPT con DMO  $< 2$  Z score % Joven presentó valores superiores de PTH vs. el resto de la población (x  $68,1 \pm 27.9$  n:8 vs. x:  $38.3 + 14.4$  p  $< 0.25$ ). 5- 7/8 pacientes con valores elevados de TSH MX (post estímulo) presentaron DMO  $< 2$  Z score % J, cinco de ellos con valores por debajo del umbral de fractura. 6- Los niveles séricos de IGF1 y T3 se encontraron descendidos ( $0.26 \pm 0.19$ ;  $0.76 \pm 0.56$ , respectivamente). Conclusiones: 1- Los niveles séricos de Ca y Bi son marcadores de gravedad en la osteodistrofia hepática. 2- La actividad osteoclástica contribuyó a la pérdida de masa ósea en los pacientes más comprometidos, probablemente asociada al incremento de la actividad de PTH. 3- La correlación inversa entre DMO esponjoso y HGH, TSH séricos sugieren la posible intervención del déficit de otros factores endocrinos como T3 e IGF1 en la actividad osteoblástica de estos pacientes.

**COMPOSICION CORPORAL Y DENSIDAD MINERAL EN MUJERES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.** A. Bagur, J. Findor, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas y División Gastroenterología, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se estudió la composición corporal (grasa total, % grasa y masa magra) y la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar en posición anteroposterior y, esqueleto total en 11 mujeres con cirrosis biliar primaria (GBP) diagnosticada por punción biopsia hepática. Las mismas fueron comparadas con 21 mujeres normales (N) apareadas por edad provenientes de una población de mujeres normales entre 20 y 80 años. La composición corporal y densidad mineral ósea fue determinada por absorciometría de rayos X (Lunar DPXL). La edad promedio  $\pm$  IDS fue  $58.5 \pm 11.6$  años (rango 41-75 años), el peso  $55.8 \pm 7.9$  kg y la talla  $153.7 \pm 6.4$  metros. Los promedios  $\pm$  IDS de los parámetros estudiados se detallan a continuación:

N	Grasa total(kg)	% Grasa (kg)	Masa magra(g/cm2)	L2-L4(g/cm2)	Esqueleto total CBP
(n= 11)	$18.7^* \pm 6.2$	$33.3^{**} \pm 2.5$	$36.9 \pm 7.3$	$0.800^{***} \pm 0.18$	$0.860^{***} \pm 0.120$
(n=21)	$25.5 \pm 5.3$	$40.1 \pm 4.7$	$37.6 \pm 3.9$	$1.070 \pm 0.11$	$1.080 \pm 0.08$

\*p<0.05 \*\*p<0.02 \*\*\*p<0.01

La grasa total (p<0.05), % de grasa (p<0.02), la DMO de la columna lumbar y el esqueleto total (p<0.001 para ambos) se encontraron significativamente disminuidos con respecto a la población normal. No se hallaron diferencias significativas en la masa magra. Conclusiones: 1- En pacientes con cirrosis biliar primaria la grasa total, el % de grasa y la densidad mineral ósea se encontraron significativamente disminuidas con respecto a la población normal. 2- El promedio de la densidad mineral ósea de la columna lumbar se encontró por debajo del umbral teórico de fracturas vertebrales: 9/11 pacientes se encontraban por debajo y 2/11 por encima de dicho umbral. 3- La disminución de la grasa total podría ser uno de los factores que predisponen la osteopenia en estas pacientes.

1996

**DENSIDAD MINERAL OSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HEPATITIS CRONICA DE ETIOLOGIA AUTOINMUNE.** M.R. Ulla, I.J. Kohn, R. Furnes. Centro Privado de Endocrinología y Osteoporosis y Hospital Privado de Córdoba.

La enfermedad ósea de origen metabólico ha sido descripta como complicación de Enfermedad Hepática Crónica (EHC) en pediatría. En los pacientes con Hepatitis Autoinmune (HAI), las alteraciones producidas por el tratamiento con corticoides se agregan a las que se producen como consecuencia de la EHC. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la Densidad Mineral Ósea (DMO) en columna lumbar y cuello de fémur en 11 pacientes con HAI, correlacionando esos hallazgos con el sexo; antropometría; tiempo de evolución de la enfermedad; bioquímica y farmacoterapia. El diagnóstico de HAI se hizo por parámetros clínicos, humorales (alteración



persistente de la función hepática y presencia de autoanticuerpos antinucleares y / o anti músculo liso o bien anti LKM I), e histológicos. Material y Métodos: Se estudiaron niños y adolescentes con diagnóstico de HAI de ambos sexos. El rango de edad fue de 9 a 26 años en el momento de realizar la DMO (mediante la técnica de adsorción dual de rayos X, mientras que la edad al momento del diagnóstico de la HAI fue de 2 a 18 años. La dosis acumulada de B-Metil-Prednisolona osciló entre 0,4 a 20,7 g en todos los pacientes, en tanto que se administró Azathioprina en 9 pacientes (1 a 1,5mg/kg/día). En 2 pacientes se agregó al tratamiento CyA. Todos los pacientes recibieron suplemento de Lactato de Ca (500 mg/día) y cuatro fueron tratados además con Vitamina D (2.000 UI/día). Resultados: Ninguno de los pacientes presentó valores de DMO por debajo de 2 DS (Z-score < -2) en relación a referencias normales para su sexo y edad. Tampoco se encontró significación estadística al correlacionar cualquiera de las variables estudiadas con la DMO en Columna Lumbar y/o Cuello de Fémur, independientemente de la terapia recibida.

2000

MARCADA RECUPERACIÓN DE OSTEOPENIA AXIAL; EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO. C. Tau, M. Ciocca, M. Cuarterolo, V. Álvarez, C. Mautalén. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Gastroenterol. Hosp. De Pediatría Garrahan, y Osteopatías Médicas, Hosp. Clínicas. Buenos Aires, Argentina.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la masa ósea en niños antes y después del trasplante de hígado (THX). Métodos: Antes del THX, estudiamos 82 niños: 47F, 35M, edad (X±SD): 5.4±5.0 con atresia biliar (AB, n = 44), cirrosis autoinmune (CA, n = 13), cirrosis criptogénica (CC, n = 8), y otras enfermedades hepáticas (n = 17). Se midieron niveles séricos de 25(OH)D. Después del THX, 39 pacientes fueron analizados a 3 (n = 12), 6 (n = 24), 12 (n = 21), 24 (n = 13) y 36 (n = 9) meses. La Densidad Mineral Ósea Lumbar L1-L4 (DMO) fue medida con DEXA (Hologic 1000). Cada niño recibió 2000 UI de vitamina D y calcio 1 g/día. 20 pacientes (24%) fallecieron durante el seguimiento. Resultados: Antes del THX el Z-Score DMO fue -2.0±1.8, n = 82. El Z-Score de DMO estaba positivamente correlacionado con la estatura (r: 0.62, p<0.001), con la 25OHD (r: 0.41, p<0.003) e inversamente con la bilirrubina sérica (r: -0.47, p<0.000). Después del THX, la masa ósea no se correlacionó con las dosis acumuladas de corticoides. El Z-Score DMO no fue diferente antes y a los 3 meses del THX (-2.0±1.7, n.s.) comenzó a aumentar a los 6 m (-1.23±1.2, n.s.) y el aumento fue significativo a los 12 meses (-0.66±1.7, p<0.01), 24 meses (-0.81±1.3, p<0.02) y 36 meses (-0.75±1.0, p<0.02) del THX. Cada niño con AR normalizó la DMO a los 12 meses del THX: -0.45±1.5 vs. -1.3±1.7. Los niños con CA fueron más lentos en mejorar masa ósea. Dos niños tuvieron aplastamientos vertebrales a los 3 y 6 meses del THX. A los niños con CCles llevó más de 2 años en mejorar masa ósea. Los demás niños mejoraron pero no normalizaron masa ósea al año de THX. Conclusiones: La DMO del esqueleto axial está muy disminuida en niños con trasplante de hígado. La osteopenia es un hallazgo en casi todos los pacientes con colestasis severa. Los niños con AR normalizaron la masa ósea después del THX. Un retraso en la recuperación, se observó en los otros pacientes. Hay evidencia de continua recuperación hasta los 36 meses del trasplante hepático.

2004

CASO CLÍNICO: OSTEOPENIA SEVERA EN UNA NIÑA DE 11 AÑOS CON HEPATITIS AUTOINMUNE. TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO ENDOVENOSO. C. Tau, M. Cuarterolo, M. Ciocca. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, y Hepatología, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Buenos Aires.

Paciente de 11 años de edad, derivada del Hospital Elizalde en Agosto de 2002 por insuficiencia hepática. Al ingreso presentaba ictericia de piel y mucosas, hepatomegalia y esplenomegalia. Laboratorio: bilirrubina, enzimas hepáticas y GGT muy elevadas, albúmina 1.6 g/dl, gammaglobulina: 5 g/dl, Hb: 8.4 g/l, plaquetas 79.000/mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina: 21%. Se descartaron causas virales, enfermedad de Wilson e ingesta de tóxicos. Con la presencia de autoanticuerpos: FAN + , ASMA+, anti LKM 1 - y biopsia hepática, se diagnosticó Hepatitis Autoinmune y se medicó con deltisona 60 mg/día, espironolactona, dieta restringida de sodio, suplemento de calcio y de vitamina D. La paciente concurre en forma irregular y el cumplimiento de la medicación es insatisfactorio. Desde el inicio presentaba dolores óseos espontáneos en rodillas y ambos pies extendiéndose luego a la columna lumbar, intensificándose a los 3 meses del diagnóstico. A los 9 meses, la paciente había recibido aproximadamente un total de 9.6 gramos de deltisona, y tras un traumatismo, había descendido su estatura de percentilo 50 a percentilo 25. Laboratorio: calcemia y fosfatemia normales, FAL: 877, 25OHD: 64 ng/ml, GGT: 731, PTH:10 pg/ml, TGO/TGP: 53/92 UI, GGlob: 1.57, calciuria elevada: 4.7 mg/kg/día, hidroxiprolina urinaria normal: 54 mg/g Creat. Las radiografías de frente y perfil de columna dorsolumbar mostraron osteopenia severa con múltiples aplastamientos vertebrales dorsales y lumbares. Densitometría ósea lumbar: osteopenia severa, L2-L4: 0.55 g/cm<sup>2</sup>, Z-Score -3.6. Por el dolor óseo recibió calcitonina spray nasal 200 UI por día durante 1 mes, suspendiéndose luego e inició tratamiento cíclico con pamidronato endovenoso (APD-EV) 1 infusión cada 3 meses durante 1 año. A los 6 meses de APD-EV desaparecieron los dolores óseos espontáneos en la región espinal pero continuaban a la palpación. Ni las radiografías de columna ni la densitometría habían experimentado cambios, pero hacia el año de tratamiento tuvo notable mejoría. Desaparecieron los dolores óseos, recuperó el percentilo 50 de estatura, las radiografías mostraron remineralización con aumento de altura de los cuerpos vertebrales, aumentó 24 % su masa ósea lumbar (densitometría ósea: 0.72 g/cm<sup>2</sup>, Z-Score -2.1). Conclusión: el tratamiento con pamidronato cíclico endovenoso resultó efectivo para la osteoporosis corticoidea de nuestra paciente con hepatitis autoinmune.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

[Volver a índice](#)

1986

TRATAMIENTO DE LA OSTEOGENESIS IMPERFECTA CON CALCITONINA. ESTUDIO DE DOS CASOS. G. Ghiringhelli, Z. Rubin. Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas. Bs. As., Argentina.

Se presentan dos niños afectados de Osteogénesis Imperfecta, el 1° de ellos (a) de 4 años de edad, sexo masc. con la forma congénita (Sindr. de Vrolik) y la 21 de 8 años (b) afectada de O.I. tarda (Sindr. de Lobstein). Ambos pacientes se trataron con calcitonina de salmón. Esta hormona se ha demostrado útil, ya sea a través de la mejoría clínica (disminución del ritmo y número de fracturas), como así también por el aumento de la densidad ósea medida por densitometría por absorción de fotones. Caso a: Pre calcitonina 12 fracturas y 2 fisuras; clínicamente escleróticas azules e hipoacusia. Post 3 años de tratamiento con 125 UI/semanales (25 UI/día, de L a V), creció 20cm, aumentó 12 kg, presentando sólo 2 fracturas y una fisura durante ese lapso. Buena tolerancia a la hormona. Caso b: Pre calcitonina 14 fracturas; clínicamente escleróticas azules, hiperelatosis discreta, dispepsia, no trastornos auditivos. Densitometría inicial: Contenido mineral: 292 mg/cm. Dosis: 50 UI/semana, dada la mala tolerancia a la medicación (náuseas y vómitos) durante el primer año, y a posteriori, después de 6 meses sin tratamiento, 100 UI/ semanales durante 2 y 1/2 años. Durante este lapso sólo se presenta una fractura post traumatismo, creció 15 cm y aumentó 12 kg. Contenido mineral post 3 meses de reiniciado el tratamiento: 354 mg/cm y un año post finalizado el tratamiento: 564 mg/cm. Se concluye que la calcitonina tuvo efecto favorable en la evolución de estos niños.

1992

OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI): RESULTADO PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO (APD). H Cassinelli, T Pasqualini, M.B Oliveri, CEDIE, División de Endocrinología, Hospital "R Gutiérrez", Dpto. Pediatría, Sec. Endocrinología, Hospital Italiano; Sec. Osteopatías, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Cinco niños (4 varones) portadores de OI con una edad ( $x \pm DS$ ) de  $8.6 \pm 4.3$  años fueron tratados con APD:  $4.2 \pm 1.8$  mg/kg/día, asociado a calcio  $800 \pm 600$  mg/día. Los 5 completaron 6 meses de tratamiento y 3 cumplieron 1 año de terapia con APD. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, parathormona, al igual que la excreción urinaria de hidroxiprolina, fueron normales, antes y durante el tratamiento. Un paciente presentó hipercalciuria basal y otro a los 6 meses de tratamiento. En todos se observó aumento de la densidad ósea en columna lumbar (DEXA, Hologic QDR-1000). Siendo este aumento significativo en los 3 pacientes con 12 meses de tratamiento, fue expresado en porcentaje de variación: OI  $27.0 \pm 6.0\%$  vs. niños controles  $5.9 \pm 3.5\%$   $p < 0.01$  correlacionándose con la mejoría radiológica. Esta evaluación preliminar sugiere que el APD puede mejorar la mineralización ósea con la consiguiente disminución de fracturas.

1998

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: EVALUACION PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO ENDOVENOSO. H. Cassinelli, J.J. Heinrich. División de Endocrinología. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

Para tratar de aumentar la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) y así disminuir la frecuencia de fracturas y por ende una deformidad progresiva de los huesos, 6 niños con OI, (3 Tipo I y 3 Tipo III) entre 2 y 15 años de edad, recibieron pamidronato disódico por vía endovenosa lenta (3 hs.) a una dosis de 0.3 - 1 mg/kg/día durante 3 días, cada 3 a 4 meses. Durante cada infusión se asoció la administración de calcio por vía oral, 500 - 1000 mg/día. La calcemia y la fosfatasa alcalina total sérica y la excreción urinaria de calcio fueron medidas previamente y al final de los 3 días de cada infusión. La DMO fue medida en columna lumbar por la técnica de absorción dual de rayos-X (DEXA) y los resultados se compararon con los obtenidos en 3 niños con OI y que no recibieron este tratamiento. Resultados: El incremento medio (rango) de la DMO a los 6 meses fue de 18.8% (-1.5 a 31%), diferente al incremento del 2% (0.3-3%) observado en los 3 niños con OI que no recibieron tratamiento. No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de calcio pre y post infusión. Se observó una reducción del 5% de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y de 24% en la excreción urinaria de calcio. Un niño presentó fiebre durante la infusión y otro manifestó parestesias luego de la misma. Durante los 6 meses de tratamiento, 2 niños redujeron la incidencia de fracturas en relación a similar período previo al tratamiento. Todos manifestaron una mayor tolerancia a la actividad física. Estos resultados preliminares sugieren que el tratamiento con pamidronato endovenoso puede aumentar la DMO en niños con OI. Para confirmar estos estudios es necesario, en más pacientes, un mayor tiempo de observación.

1999

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 1 AÑO DE PAMIDRONATO ORAL EN NIÑOS CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA. C.Tau, V. Álvarez, M. Rubinstein, C. Galíndez, E. Chaler, C. Mautalén. Laboratorios de Metabolismo Cálculo, Endocrinología y Central, Hospital Garrahan, y Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Introducción: La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria y se caracteriza por fracturas a repetición llevando a malformaciones del esqueleto y discapacidad física progresiva. El tratamiento con difosfonatos (ej: pamidronato endovenoso) es la terapia de elección en la actualidad. Objetivo: Estudiar el efecto de pamidronato Oral (APD) sobre la masa ósea, talla y laboratorio de 14 niños con OI. Métodos: Se estudiaron 14 niños con OI tipo I (n=7), tipo III (n=2) y tipo IV (n=5), 4 F y 10 M, edad: (X±DS) 7.4±1.4 años (1.6 a 14.6 años). La talla Z-Score del grupo era -3.51±2.2. Todos iniciaron pamidronato oral (Lab. Gador) a una dosis X±DS: 4.9±1.5 mg/kg/d lejos de las comidas, recibiendo además calcio suplemento 250 mg a 1 gr y 400 UI de Vitamina D / d. Antes y al año de tratamiento se midieron en sangre : calcio (SCa), fósforo (SP), fosfatasas alcalinas (FAL), 25 hidroxivitamina D (25OHD), hormona paratiroidea (PTH), transaminasas (TGO,TGP), hemograma (GB,Hbg,Plt), calciuria en orina de 24 hs. y Densidad mineral ósea en columna lumbar (DMO) L1-L4 con DEXA.

Resultados:

	Sca	SP	FAL	25OH D	PTH	GB	Hbg	Plt
	mg/dl	mg/dl	UI/L	ng/ml	pg/ml	x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	g/dl	x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Antes	9.6±0.6	5.0±0.3	551±209*	27±11	26±21	8.2±1.2	12.9±0.9	310±66
1 año	9.6±0.9	4.8±0.7	440±127*	26±7.4	24±16	8.0±2.2	12.9±0.9	277±89
V.N.	8.8-10.6	3.8-5.5	<550	10-45	12-72	5.0-10	12-16	130-400

\*p<0.05

	DMO Z-Score	%Aumento	Talla Z-Score	UCa	TGO	TGP
				mg/k/d	UI/L	UI/L
Antes	-4.57±1.35*		-3.51±2.2	5.1±3.2	23±11	13±7
1 año	-3.53±1.04*	30±16	-3.21±1.9	4.3±2.2	20±8	10±3
V.N.				0.5-4.0	5-45	5-45

\*p<0.01

Antes de APD, el Z-Score DMO no estuvo relacionado con la Talla, pero después de 1 año de tratamiento estuvo relacionado directamente con la misma (r = 0.68, p<0.007). El porcentaje de incremento de masa ósea estuvo directamente relacionado con el número de fracturas (r = 0.65, p<0.01) e inversamente a la DMO Z-Score (r = -0.72, p<0.004) y DMO en gr/cm<sup>2</sup> (r = -0.57, p<0.03) antes del tratamiento. Conclusión: El tratamiento durante 1 año con pamidronato oral mejora la masa ósea en niños con OI y salvo la disminución de fosfatasas alcalinas, no produce variaciones de los parámetros biológicos estudiados.

2000

UNA POSIBILIDAD TERAPÉUTICA PARA LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. R. Palermo, A.M. Menéndez, R. Valverde, D. Palombo, E. Nieto Moreno, B. Oliveri. Htal, Materno-Infantil de San Isidro (Pcia. de Buenos Aires). Sección Osteopatías Médicas del Htal. de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria producida por déficit cuali y cuantitativo de la síntesis del colágeno cuya severidad varía ampliamente. Se caracteriza por fragilidad ósea y deformidades esqueléticas progresivas con mala respuesta a los tratamientos médicos utilizados hasta el presente. Caso clínico: Niña con diagnóstico prenatal presuntivo de OI, nacida por cesárea electiva a las 38 semanas de gestación con 2200 gramos de peso, puntaje de Apgar 7/9 y buena adaptación extrauterina. Presentaba deformidades de los 4 miembros, fracturas múltiples en distintas etapas de evolución en costillas y huesos largos, con cortical débil y disminución de la densidad ósea, escleróticas azules y llanto continuo. Se indicaron analgésicos y cuidados especiales para evitar nuevas fracturas. A los 21 días de vida se inició la administración cíclica endovenosa de pamidronato disódico (infusión lenta en dosis crecientes durante 3 días totalizando 1,25 mg /kg, ciclos bimestrales) con buena tolerancia, presentando luego de las 48 hs. movilización espontánea de miembros y menos llanto, lo que permitió suspender los analgésicos. Se agregó suplemento, de vitamina D y calcio. Luego del 2do. ciclo de pamidronato (4 meses de vida), los estudios Rx mostraron franca mejoría sin aparición de nuevas fracturas, tendencia a enderezamiento del eje longitudinal de los miembros, disminución de la periostitis, aumento de la densidad ósea y cuerpos vertebrales conservados. Conclusiones: Hasta donde conocíamos, el tratamiento médico de la OI era inefectivo. El pamidronato, potente inhibidor de la resorción ósea, se ha utilizado con éxito en adultos con trastornos óseos tales como osteoporosis y osteólisis malignas y existe cierta experiencia en pacientes pediátricos. Sin embargo, hay pocos casos publicados de uso en recién nacidos hasta la fecha. Los potenciales efectos adversos (cuadro pseudogripal luego de la 1ra. dosis) no fueron observados en nuestra paciente. Los resultados obtenidos, si bien son de corta data, son alentadores y abren una luz de esperanza en el tratamiento de esta patología tan invalidante.

AUMENTO DE MASA ÓSEA Y DISMINUCIÓN DE FRACTURAS EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON PAMIDRONATO ORAL (APD). A. Álvarez, C. Tau, C. Mautalén. Lab. Metabolismo Cálculo, Endocrinología, Hosp. de Pediatría Garrahan, y Sección Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas. Buenos Aires, Argentina

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea severa y frecuentes fracturas. Actualmente, el tratamiento de elección es pamidronato endovenoso cíclico. El objetivo (le ente estudio fue analizar el efecto de 1 año APD en 19 niños (9F, 10M) con OI tipo I (n = 10), tipo III (n = 4) y tipo IV (n = 5), edad (X±SEMI): 7.3±0.8 (rango: 1.6 a 14.6 años). Cada niño recibió pamidronato oral (provisto gentilmente por Laboratorios Gador) en ayunas a la dosis de 4.99±0.4 mg/kg/día, calcio 0.25-1 gr. y vitamina D 400 UI/d. Se midió la Talla y se realizaron análisis de sangre y orina y Rx de ambas rodillas. La Densidad Mineral Ósea Lumbar L1-L4 (DMO) se midió con DEXA. El Z-Score de la Talla aumentó pero no significativamente: -3.3±0.28 vs. -3.08±0.64 (rango: -0.07 a -9.16). La DMO (0.32±0.03 vs. 0.41±0.03 gr/cm<sup>2</sup>, p<0.02) y el Z-Score DMO aumentaron significativamente después de 1 año de APD (-4.36±1.24 vs. -3,53 ±1.0, p<0.02). El aumento de DMO

fue de  $28 \pm 4$  % (rango 4 a 53). El aumento también fue significativo a los 6 meses en OI tipos I ( $-3.53 \pm 0.28$  a  $-2.7 \pm 0.19$ ,  $p < 0.02$ ,  $n = 10$ ) y IV ( $-5.0 \pm 0.3$  a  $3.98 \pm 0.5$ ,  $p < 0.05$ ,  $n = 5$ ). Las fracturas disminuyeron significativamente ( $1.8 \pm 0.33$  a  $1.0 \pm 0.4$  por año), 9 niños no tuvieron fracturas durante el tratamiento. El aumento de masa ósea estuvo positivamente correlacionado con la frecuencia de fracturas ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.009$ ), e inversamente con el Z-Score DMO antes del tratamiento ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.002$ ). Las radiografías mostraron las características clínicas de esclerosis metafisarias. El APD fue bien tolerado, ningún paciente debió suspender tratamiento por efectos secundarios. En Resumen. Un año de pamidronato oral mejoró la masa ósea en niños con OI, con una significativa disminución del número de fracturas y mejor calidad de vida. Como el pamidronato oral evita el trauma de las inyecciones e internación, futuros estudios establecerán si es tan efectivo como el pamidronato endovenoso.

2001

**OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA- EL PAMIDRONATO ENDOVENOSO CÍCLICO DESPUES DE TRATAMIENTO ORAL, PODUCE UN CONTINUO INCREMENTO DE MASA ÓSEA.** C. Tau, C. Mautalén, O. Brunetto, V. Álvarez, M. Rubinstein. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Laboratorio Central, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Endocrinología, Hospital Pedro Elizalde, Buenos Aires.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, fracturas a repetición y deformaciones esqueléticas progresivas. La administración de difosfonatos mejora la calidad de vida y disminuye las fracturas en niños con OI. El objetivo de este estudio fue de analizar el efecto del tratamiento con pamidronato cíclico endovenoso (APD-EV) durante 1 año en 14 niños (5F, 9M) con OI tipo I,  $n=3$ ; OI tipo III,  $n=4$ ; y OI tipo IV,  $n=7$ . La edad ( $X \pm SEM$ )  $8.1 \pm 1.4$  (rango 1.6 a 19,7 años). Cada niño recibió APD-EV (provisto por Gador) a 1-4 meses de intervalo durante 1 año, en ciclos de 3 días consecutivos (dosis  $7.3 \pm 0.62$  mg/kg/año; rango 3.0 a 11.1), además de Calcio 0.5 a 1 gr y Vitamina D 400 a 800 UI/día. Previamente estos pacientes recibieron tratamiento con pamidronato oral (APD-O) durante 1 año. El calcio sérico (SCa) fue analizado al 3° día del primer ciclo. Se analizaron la talla, la Densidad Mineral ósea lumbar (DMO) L1-L4 medida con DEXA, y radiografías (Rx) de ambas rodillas cada 6 meses. El Z-Score de la talla (rango 0.93 a -9.75) aumentó después del tratamiento, pero no fue significativo:  $-4.04 \pm 0.83$  vs.  $-3.61 \pm 0.82$ . El aumento de la DMO fue significativo luego de 1 año de tratamiento ( $0.35 \pm 0.03$  a  $0.45 \pm 0.03$  gr/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.02$ ) y el Z-Score de la DMO (de  $-4.1 \pm 0.2$  a  $-2.8 \pm 0.3$ ,  $p < 0.005$ ). El incremento promedio anual de la DMO fue de  $31 \pm 5\%$  (rango 4 a 82%). Durante APDO, los pacientes habían tenido un incremento promedio de  $22 \pm 5\%$ . Las fracturas que oscilaban entre 0.7 a 21 /año antes del tratamiento, disminuyeron rápidamente con APDO ( $3.8 \pm 1.4$  vs.  $1.3 \pm 0.4$  / año,  $p < 0.05$ ) y continuaron bajas con APD-EV ( $1.1 \pm 0.3$ /año,  $p < 0.02$  vs. basal. La SCa disminuyó significativamente ( $9.6 \pm 0.2$  a  $8.6 \pm 0.2$  mg/dl,  $p < 0.001$ ) al final del primer ciclo. Las Rx mostraron las características líneas densas debajo de los cartílagos de crecimiento, en la mayoría de los pacientes. Conclusión: Un año de tratamiento cíclico endovenoso con pamidronato mejora la masa ósea en niños afectados de Osteogénesis Imperfecta, disminuyendo el número de fracturas y mejorando la calidad de vida. La masa ósea muestra un incremento continuo aun en pacientes que recibieron previamente APD-O.

2002

**TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO CÍCLICO ENDOVENOSO EN NIÑOS CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA: RESULTADOS DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO, LUEGO DE TERAPIA ORAL.** C. Tau, C. Mautalen, O. Brunetto, V. Alvarez, M. Farenga, M. Rubinstein. Metabolismo Cálculo, Endocrinología y Laboratorio Central, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Centro de Osteopatías Médicas and Endocrinología, Hospital P. Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

La Osteogenesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, fracturas y deformación esquelética progresiva. El tratamiento con difosfonatos mejoran la calidad de vida de estos pacientes y disminuyen las fracturas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de 2 años de pamidronato cíclico endovenoso (EV-APD) en 11 niños (4F,7M) con OI tipo I,  $n=3$ ; OI tipo III,  $n=3$  y OI tipo IV,  $n=5$ , edad ( $X \pm SEM$ ):  $7.2 \pm 1.4$  (rango 1.6 a 19.7 años). Todos los pacientes recibieron EV-APD (provisto por Gador) cada 3-4 meses de intervalo durante 2 años, en ciclos de 3 días consecutivos, (dosis  $6.5 \pm 0.7$  mg/kg/año (rango 4.8-11.8) el 1° año y  $6.8 \pm 0.8$  (rango 2.5-13.1) el 2° año). Los pacientes también recibieron Calcio 0.5 a 1 gr y Vitamina D 400-800 UI/día antes del tratamiento endovenoso. Estos pacientes habían recibido previamente 1 año de pamidronato oral (O-APD). La Densidad Mineral Ósea Lumbar (DMO) fue medida con DEXA. Una Radiografía de rodillas fue realizada cada 6 meses. El promedio del Z-Score de la Talla (rango 0.93 a -5.87) aumentó pero no fue estadísticamente significativo:  $-3.24 \pm 0.65$  vs  $-2.85 \pm 0.74$  el 1° año de EV-APD, y  $-2.95 \pm 0.76$  el 2° año. La DMO basal ( $0.35 \pm 0.04$ ) aumentó significativamente después de 1 y 2 años de tratamiento ( $0.45 \pm 0.03$ ,  $p < 0.02$ , and  $0.51 \pm 0.04$  gr/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.005$ , respectivamente) y el Z-Score BMD aumentó de  $-3.9 \pm 0.2$  a  $-2.5 \pm 0.3$  y  $-2.1 \pm 0.3$ ,  $p < 0.005$ , luego de uno y dos años de tratamiento respectivamente. Hubo un promedio de aumento de DMO lumbar de  $33 \pm 3\%$  (rango 1 a 82%) luego del 1° y,  $12 \pm 2\%$  luego del 2° año de tratamiento. Los pacientes mostraron un porcentaje de aumento de DMO de  $27 \pm 6\%$  durante el tratamiento previo con pamidronato oral. Las fracturas, entre 0.9 a 8/ año antes de la terapia ( $3.1 \pm 0.6$ ), disminuyeron bruscamente con O-APD ( $1.4 \pm 0.4$ /año,  $p < 0.02$ ) y continuaron a disminuir con EV-APD ( $1.2 \pm 0.3$ /año, 1° año, y  $0.7 \pm 0.2$ , 2° año,  $p < 0.0005$ ). Como en los niños sanos, el Z-Score DMO estuvo positivamente correlacionado con la talla después del 1° y 2° año de tratamiento ( $r: 0.68$ ,  $p < 0.02$  y  $0.73$ ,  $p < 0.01$ , respectivamente). Las radiografías muestran líneas densas debajo del cartílago de crecimiento en la mayoría de los pacientes. Conclusión: Dos años de tratamiento cíclico con pamidronato endovenoso mejoró la masa ósea en niños con Osteogenesis Imperfecta con una disminución del número de fracturas y mejorando la calidad de vida. La masa ósea mostró un incremento continuo aún en los pacientes que habían aumentado previamente la densidad mineral ósea lumbar con APD oral.

ANÁLISIS TOMOGRÁFICO ORIGINAL DE LA ESTRUCTURA Y LA RESISTENCIA ÓSEAS Y DE LAS RELACIONES MÚSCULO-HUESO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI). J.L. Ferretti, E. Roldán, G.R. Cointry, C. Tau Cristina. Hospital Pediátrico, Buenos Aires; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, UNR, Rosario.

La resistencia de los huesos largos depende de determinantes "materiales" (rigidez del tejido calcificado) y "morfológicos" (masa y distribución del tejido cortical), a su vez afectados por el trabajo muscular regional. Esas variables están fuera del alcance de la densitometría standard. Con el objeto de describir biomecánicamente las alteraciones músculo-esqueléticas propias de la OI, determinamos tomográficamente (pQCT) indicadores de propiedades materiales (densidad mineral volumétrica "aparente" - comprendiendo los poros -, vDMO) y morfológicas (perímetros, área y momentos de inercia seccionales) del tejido cortical tibial, y el área muscular total y libre de grasa en scans de pantorrilla, en 15 niños y niñas de 2-16 años, 5 con cada uno de los tipos I, III y IV de la enfermedad, y 33 controles normales. Correlaciones significativas entre estas variables (siempre  $p < 0.01$  a  $p < 0.001$ ) demostraron que: 1. la vDMO cortical fue erráticamente afectada en la OI, con escaso impacto sobre la resistencia ósea; 2. el desarrollo del área y del diseño arquitectónico cortical fue severamente afectado, con impacto real sobre la resistencia ósea; 3. los niños con tipos III y IV mostraron valores muy bajos, y los del tipo I intermedios, de área y vDMO cortical, resistencia ósea (incidencia anual de fracturas) y masa muscular, respecto de los controles; 4. la masa de la musculatura regional y el nivel de actividad física (score subjetivo) mejoraron la masa (por modelación perióstica), la vDMO (por inhibición de la remodelación haversiana) y la resistencia ósea en todos los OI, más notablemente en el tipo I que en los III y IV; y 5. una transformación grasa parcial de la musculatura (de etiopatogenia a determinar) podría haber afectado independientemente la salud ósea, especialmente en los tipos III y IV. Se pretende haber descrito en forma original un conjunto de factores que afectan la salud músculo-esquelética de estos niños, que evidencian una saludable supervivencia del "mecanostato" óseo (jerarquizando el rol de la actividad física) por encima del trastorno microestructural del colágeno.

2003

TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO CÍCLICO ENDOVENOSO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: RESULTADOS DE 3 AÑOS DE TRATAMIENTO. C. Tau, C. Mautalen, O. Brunetto, V. Alvarez, M. Rubinstein. Metabolismo Cálcico, Endocrinología y Laboratorio Central, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Centro de Osteopatías Médicas y Endocrinología, Hospital P. Elizalde, Buenos Aires.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, fracturas y deformación esquelética progresiva. El tratamiento con disfosfonatos mejora la calidad de vida de estos pacientes y disminuye las fracturas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de 3 años de tratamiento con pamidronato cíclico endovenoso (EV-APD, provisto por Gador) cada 1-4 meses de intervalo en ciclos de 3 días consecutivos. Se analizaron 20 niños (5F, 15M) con OI tipo I, n=8; OI tipo III, n=6 y OI tipo IV, n=6, edad (X ± SEM): 6.9 ± 1.2 (0.42 a 19.7 años) luego de 2, y 9 pacientes (3F, 6M; OI tipo I: 2, tipo III: 4 y tipo IV: 3) luego de 3 años de EV-APD. La dosis fue: 8.2 ± 0.5 mg/kg/año (rango 5.4-10.6). Los pacientes recibieron además Calcio 0.5 a 1 gr y Vitamina D 400-800 UI/día durante el tratamiento. Estos pacientes habían recibido previamente 1 año de pamidronato oral (O-APD). La Densidad Mineral Ósea Lumbar (DMO) fue medida con DEXA. Una Radiografía de rodillas fue realizada cada año. La DMO basal (0.31 ± 0.03) aumentó significativamente a 0.42 ± 0.03,  $p < 0.02$  al 1° año (n=23), 0.44 ± 0.03 al 2° año (n=20) y 0.46 ± 0.04 gr/cm<sup>2</sup> (n=9),  $p < 0.005$  al 3° año. El Z-Score BMD aumentó de basal -4.4 ± 0.2 a -3.0 ± 0.2 al 1° año, -2.6 ± 0.3 al 2° año y -2.4 ± 0.4 al 3° año,  $p < 0.005$ . Hubo aumento de DMO lumbar de 39 ± 6% (rango 4 a 73%) al 1° año, 14 ± 2% al 2° año y 5% al 3° año de EV-APD. Los pacientes mostraron un porcentaje de aumento de DMO de 25 ± 6% durante el tratamiento previo con O-APD. Las fracturas, entre 0.9 a 8/ año antes de la terapia (3.1 ± 0.6), disminuyeron bruscamente con O-APD (1.2 ± 0.3/año,  $p < 0.02$ ) y continuaron disminuyendo con EV-APD (1.0 ± 0.3/año, 1° año, 0.9 ± 0.2 al 2° año, y 0.2 ± 0.1 al 3° año,  $p < 0.0005$ ). El Z-Score DMO estuvo positivamente correlacionado con la talla después del 1°, 2° y 3° año de tratamiento (r: 0.68,  $p < 0.02$ , 0.73,  $p < 0.01$  y 0.68,  $p < 0.04$ , respectivamente). Las radiografías muestran líneas densas debajo del cartílago de crecimiento en la mayoría de los pacientes. Conclusión: Tres años de tratamiento cíclico con pamidronato endovenoso mejoró la masa ósea en niños con Osteogénesis Imperfecta con una disminución del número de fracturas y mejorando la calidad de vida. La masa ósea mostró un incremento continuo aún en los pacientes que habían aumentado previamente la densidad mineral ósea lumbar con APD oral.

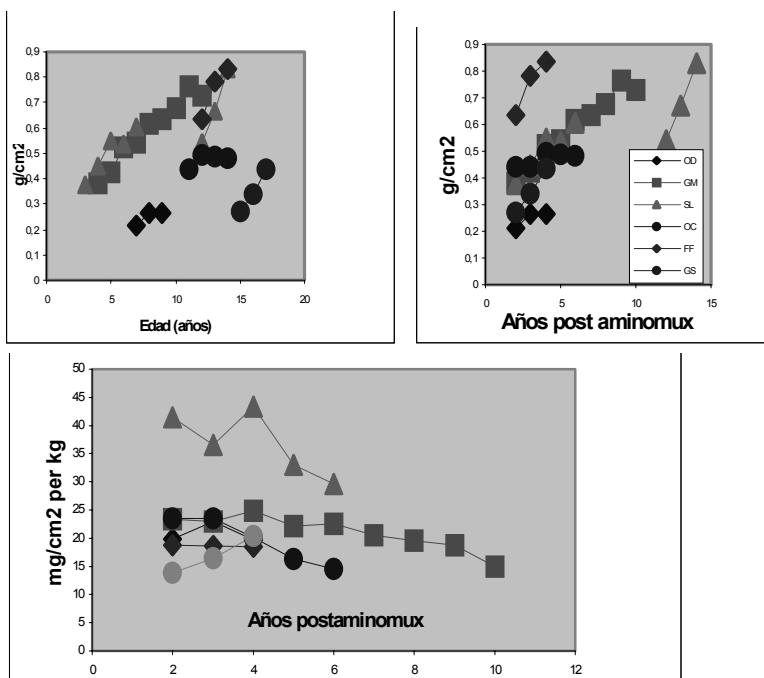
2004

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO. T. Pasqualini, A. Galich, L. Plantalech. Sección de Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría y Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. El tratamiento es sintomático aunque los bifosfonatos están siendo utilizados. Objetivo y pacientes: Evaluar el efecto del tratamiento con pamidronato cíclico intravenoso y/o por vía oral en 6 pacientes, 2 con OI tipo I, GM y FF y 4 con OI tipo III con edades que oscilaban entre de 2.4 y 18.9 años al inicio del tratamiento. Dos pacientes recibieron pamidronato solamente por vía oral. Métodos: Se evaluaron la densitometría Lumbar (DMO) por DXA Hologic QDR-1000 y Lunar DXA, DPX-L, los cambios en las radiografías y el número de fracturas antes y después de iniciado el tratamiento con Pamidronato. Resultados: La DMO lumbar mostró un porcentaje de aumento significativo en niños pre y puberales (Tanner IV en la última evaluación: FF y GS). El número de fracturas disminuyó durante el tratamiento (ver Tabla). Edad al inicio del tratamiento, vía de administración y dosis de Pamidronato, porcentaje de aumento de la DMO lumbar a los 2 años post tratamiento, número de fracturas antes y durante el tratamiento y duración del tratamiento con Pamidronato.

Paciente (No de ciclos) (Tanner)	Dosis mg/kg/día	IV	Dosis oral mg/kg/día	% de cambio No de Años post 2 años de tratamiento	No de (Edad) antes/durante
SL (2.4) ---	2.7		45 (I)	4 al nacer	13
GM (4.2) ---	3.5		37 (I)	3/1	8.3
OD (7.5) 0.5, 4 días (5)	3.4		22 (I)	13/9	11
OC (10.9) 1.0, 3 días (2)	4.5		12 (I)	40/1	5.5
FF (12.6) 1.0, 2 días (3)	--		30 (IV)	3/1	1.2
GS (18.9) 1.0, 2 días (2)			4.9	60 (IV) 50/0	4.7

En los niños en crecimiento, la DMO lumbar aumenta 3-6% por año en la prepubertad y 14-16% por año durante la pubertad. En nuestros pacientes, la ganancia anual en la DMO lumbar excedió estos valores en la mayoría de los niños. Las radiografías mostraron sitios de engrosamiento cortical y bandas de mayor densidad. Se observó aumento de la altura vertebral. Subjetivamente los pacientes manifestaron disminución del dolor óseo, aumento de la energía y fuerza muscular. Conclusiones: El Pamidronato tanto en OI tipo I como en III, por vía oral como endovenosa, mejora la DMO lumbar y disminuye el número de fracturas. MODIFICACIONES DE LA DMO LUMBAR



## OSTEOPETROSIS Y OTRAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES

[Volver a índice](#)

1986

OSTEOPETROSIS INFANTIL: COMUNICACION DE UN CASO. R.L. Papazian, A. Doval, F. Del Río, G. Alfonso, E. Dibar. Sector Endocrinología y Sección Hemato-oncología. Servicio de Pediatría. Policlínico Profesor Alejandro Posadas. Buenos Aires.

Se presenta un caso de patología ósea excepcional y su respuesta favorable al tratamiento corticoideo.

La Osteopetrosis infantil es un desorden autosómico recesivo caracterizado por esclerosis ósea difusa, y anomalía hematológica y neurológica. Los disturbios hematológicos ponen en riesgo la supervivencia y los neurológicos son responsables de la ceguera y sordera descriptos en dicha entidad. Se trata de una niña de 2

años y 2 meses con antecedentes de movimientos oculares anormales desde el nacimiento, anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia y atrofia de papila bilateral, que fueron diagnosticadas a los 3 meses de vida. A los 10 meses consultó en el Policlínico Posadas, hallándose además retardo madurativo, del crecimiento y dentario, macrocefalia y facies peculiar (exoftalmía, hipertelorismo y nistagmus). La Hb. fue de 7.0 g/dl, Reticulocitos 18 %, Leucocitos  $16.000 \times \text{mm}^3$  (marcada desviación a la izquierda), eritroblastos 53%, signos de hematopoyesis extramedular, Plaquetas:  $10.000 / \text{mm}^3$ . Se descartaron anemias hemolíticas. Médula ósea: hipocelularidad global. Radiografías óseas: hiperdensidad ósea generalizada con estrechez de los conductos medulares; imagen craneana en antifaz y ensanchamiento, irregularidad y deflecamiento de los extremos distales diafisarios. Fondo de ojo y Electroretinograma confirmaron atrofia de papila bilateral. Tomografía axial computada: dilatación de cisternas y espacios subaracnoideos; ventrículos normales; fosas orbitarias pequeñas. Al corroborarse por biopsia ósea el diagnóstico de osteopetrosis, inició tratamiento con Prednisona a 1 mg/Kg/d mejorando los parámetros hematológicos y radiológicos. Desarrolló signos de hipercortisismo por lo que fue disminuyéndose progresivamente la dosis hasta 0.4 mg/Kg/d. Por empeoramiento del cuadro hematológico debió aumentarse la misma a 0.5 mg/Kg/d con lo que recuperó los valores de hemoglobina.

1990

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS - PRESENTACION DE UN CASO. G. Ghiringhelli, Z. Rubín, A. Otaño Sahores. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Clínicas, U.B.A.-

La paquidermoperiostosis (primaria, hereditaria u osteoartropatía hipertrófica idiopática) es un desorden familiar heredado en forma autosómica y de expresión polimorfa. Entidad muy poco frecuente, fue descrita por 1° vez, por Friedreich en 1868. Se quiere comunicar un caso estudiado de esta rara enfermedad: C.D.R., paciente de sexo masculino de 30 años de edad, raza blanca. Motivo de consulta: diagnóstico diferencial con acromegalia. Antecedentes personales: A los 3-4 años de edad, agrandamiento de ambas manos y tobillos, observándose luego engrosamiento de muñecas y rodillas, dedos en palillo de tambor, con uñas en vidrio de reloj. Desde los 8-9 años, varios electroencefalogramas que revelaron disritmia generalizada, siendo medicado con difenilhidantoína en varias oportunidades. Estado actual: Buen estado general. A la semiología descrita en extremidades y ya estacionaria, se agrega la observación de engrosamiento de piel en manos con surcos profundos, y agrandamiento de ambos antebrazos y pies con pie varo. Resto del examen clínico normal, sin alteraciones cardíacas ni pulmonares. Radiología: Importante aumento de hueso subperióstico en extremidades. Marcado engrosamiento de la cortical con disminución de la cavidad medular. Cráneo normal como asimismo la politomografía de silla turca. Laboratorio: calcemia: 8.6mg% (8.5-10.5), fosforemia: 2.8mg/% (2.5-4.5), fosfatasa alcalina: 33UI/ml (n hasta 48), calciuria: 209mg/24hs (n hasta 300), hidroxiprolina urinaria: 28mg/24hs (15-40), creatininemia: 1.1mg% (0.6-1.4) y somatotrofina plasmática: menor de 10ng/ml (normal). Electroencefalograma: Trazado patológico que se normalizó bajo sueño. Conclusiones: Hecho el diagnóstico diferencial con la acromegalia y las enfermedades de P. Marie, Van Buchem y Ribing, se confirma la paquidermoperiostosis por el comienzo precoz, la radiología característica de extremidades, el laboratorio y silla turca normales, la no evolutividad y la ausencia de patología respiratoria.

1991

A PROPOSITO DE UN CASO DE DISPLASIA DIAFISARIA: LA ENFERMEDAD DE RIBBING. Z. Rubin, G. Ghiringhelli. Laboratorio de Osteopatías. Hospital de Clínicas José de San Martín, U.B.A.

La enfermedad de Ribbing descrita en 1949, es una displasia diafisaria progresiva muy poco frecuente, heredada en forma autosómica (dominante o recesiva) caracterizada por su presentación postpuberal, falta de alteraciones neurológicas macha normal y escasa extensión esquelética. Caso clínico: Paciente femenina, caucásica de 69 años de edad, que concurre a consultorio externo por presentar elevación persistente de fosfatasa alcalina con enzimas hepáticas normales. Clínicamente, solo dolor espontáneo en miembros inferiores. Las determinaciones de calcemias, fosfatemia, creatininemia y calciuria normales, con elevación de la hidroxiprolina urinaria: 60 mq/24 hs. (normal hasta 40), la fosfatasa alcalina: 57 U.K.A (normal hasta 15) y la osteocalcina: 40 ng/ml (normal hasta 15). Radiología. Hallazgos positivos: Marcado engrosamiento diafisario cortical en fémures, tibias y peronés. Centellograma óseo: Hipercaptación uniforme y simétrica del radioisótopo en corticales diafisarias de ambos fémures y tibias. Las características enunciadas diferencian la enfermedad de Ribbing de otras displacias diafisarias, fundamentales de la enfermedad de Camuratti-Engelman, de la que podría ser una forma del adulto. La hipercaptación en el centellograma óseo y la elevación de los marcadores mostraría que la enfermedad se encuentra en fase activa (aumento del recambio óseo), siendo susceptible de tratamiento.

1992

A PROPOSITO DE UN CASO DE DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA. LA ENFERMEDAD DE CAMURATTI-ENGELMAN. Z Rubin, J.L. Mansur, G. Ghiringhelli, J. Somoza. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad de Camuratti Engelmann es un raro trastorno genético heredado en forma autosómica dominante, que se inicia en la infancia y se caracteriza por aumento simétrico de la aposición ósea peri y endostal, en diáfisis y metáfisis de huesos largos. Clínicamente se manifiesta por dolor en miembros inferiores, atrofia y debilidad muscular, marcha tambaleante y fácil fatigabilidad. Se presenta una paciente de 17 años, 1,47 m de estatura, 32 kg de peso y menarca 15 años, con las características descriptas, y dificultad creciente para la deambulacion. Radiología: Engrosamiento simétrico pero irregular de diáfisis de tibias, fémures y húmeros. Laboratorio: Ca s: 9.0 mg%; Ps: 4.8 mg%, Ca u: 27 mq/24 hs; F.A.: 32 UKA; THP: 95 mq/24 hs; Cr u: 447mg/24 hs. Centellografía: Áreas de hipercaptación en los huesos radiológicamente afectados. C ontenido mineral óseo: L2-L4: 2,010 g/cm<sup>2</sup>-167.5% adulto joven; CF: 1.365 g/cm<sup>2</sup>-139,3%; Ward: 0.765 g/cm<sup>2</sup>-84.0%; Trocánter:

0.748g/cm<sup>2</sup>-94,6%; Esqueleto total: 1.476 g/cm<sup>2</sup>-130,6%. La clínica y la radiología apoyan el diagnóstico presuntivo. Como la hidroxiprolina, la fosfatasa alcalina y la centellografía revelaron fase activa de la enfermedad, se inicia tratamiento con pamidronato 100 mg/día y 1 g de calcio elemental /día por dieta, con el objeto de mejorar la sintomatología dolorosa y frenar el recambio óseo. Después de 2 meses la deambulacion mejoró y cedió significativamente el dolor espontáneo, sin modificaciones de la fosfatasa alcalina. El contenido mineral óseo revelaría que la aposición cálcica está generalmente aumentada y no sólo en cortical de los huesos largos.

1997

OSTEOPETROSIS: DETECCIÓN DE LA ISOENZIMA CEREBRAL DE LA CREATINQUINASA (CPK-BB) EN SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL A PROPÓSITO DE UN CASO. R. Guelman, L. Plantalech, A. Galich, G. Fromm. Servicio de Endocrinología, Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires.

En 1987, Hiroyama y col. describieron un caso de osteopetrosis infantil con elevación de los niveles de CPK en suero, de la cual el 66% era CPK-BB y valores normales en líquido cefalorraquídeo. En 1989, Yoneyama y col. presentaron tres casos de osteopetrosis en adultos, con CPK sérica total normal, pero con incremento de isoenzima CPK-BB. Whyte, M. y col. encontraron elevación de esta isoenzima en 4 de 13 pacientes con los 5 tipos principales de osteopetrosis (la excepción fue la osteopetrosis de Tipo I), mientras que fue normal en 22 pacientes con otras 14 osteopatías esclerosantes, por lo que concluyen que la medición de la misma serviría para diferenciar la osteopetrosis verdadera de otras patologías esclerosantes. Presentamos una paciente de sexo femenino, de 55 años de edad, que consulta a nuestro servicio por presentar dolores osteoarticulares. Refiere lumbalgia de varios años de evolución. Últimamente se acompaña de coxalgia a predominio derecho que empeora con el esfuerzo, dolor cervical, en piernas y en falanges distales de la manos. Fractura patológica hace 2 años de una falange de la mano, con mala consolidación y de falange de pie hace 20 años. Antec. Personales: Menarca: 11 años. Eumenorreica. 3 gestaciones: 2 hijos. Anexohisterectomía parcial por mioma uterino y quistes ováricos a los 43 años. Recibió tratamiento estrogénico hasta 1 mes anterior a la consulta. Oriunda de San Cristóbal (Santa Fe). Hipertensión controlada con enalapril 5 mg/día. Antec. Familiares: Su madre y probablemente también su abuela materna tuvieron enfermedades osteocondensantes: la primera sufrió fractura de cuello de fémur. Examen Físico: Peso: 63 kg Altura: 1.58 m FC: 78/min TA:130/80 mmHg. Dolor a la palpación de caderas. Rx: Aumento generalizado de la densidad ósea. En raquis lumbar se observan imágenes tipo "bone in bone".

Densitometría Mineral Ósea (LUNAR DPX-L Æ)

REGION	DMO (mg/cm <sup>2</sup> )	% Joven T-Score	(D. Standard)
L2-L4	1535	128	+2.79
Cuello Femoral	1897	194	+7.64
T. de Ward	1773	195	+6.64
Trocanter	1639	207	+7.72
Radio U.D.	446	118	+1.91
Radio 33%	719	101	+0.08
Cuerpo Entero	1397	124	+3.40
Miembros Superiores	1065	126	+2.75
Miembros Inferiores	1621	140	+5.17
Tronco	1136	124	+3.09
Pelvis	1431	129	+3.21
Columna	1485	130	+2.47

Laboratorio: (a 2 meses de suspensión del tratamiento estrogénico):

En sangre: Hemograma: Normal. Creatinina: 0.82 mg/dl Ca<sup>++</sup>: 8.8 mg/dl (8.510.5) Ca<sup>++</sup> iónico: 4.5 mg/dl (4.1-4.9) Fósforo: 2.8 mg/dl (2.5-4.5) Mg<sup>++</sup>: 1.86 mg/dl (1.21-2.25) Flúor: 12.6 mcg/l (10-50) Osteocalcina: 6.5 ng/ml (2-12) Fosfatasa alcalina ósea: 38 mg/l (hasta 20.5) Estado ácido-Base: Normal Ionograma: Normal CPK Total: 116 UI/l (26-170) CPKMM: 72% del total (97-100) CPK MB 0% del total (0-3) CPK BB 28% del total (v.n.: 0). En orina: Creatinina: 1540 mg/24 hs Ca<sup>++</sup>/Creatinina de 24 hs.: 120.8 Ca<sup>++</sup>/Creatinina de ayunas: 0.12 (hasta 0.11) Flúor: 530 mcg/24 hs.(200-2000) HCO<sub>3</sub>: 0.5 mEq/24 hs (hasta 3) pH: 6 Piridinolina libre: 33 nmol/mMol Cr (11-49) Cross-Laps: 709 mg/mMol Creatinina (30-600) RTP: 85.6% (v.n.>85) Excreción Fraccional de Mg<sup>++</sup>: 3% (3-5). Con el diagnóstico de osteopetrosis tipo II, se inicia tratamiento con dieta hipocálcica y calcitriol en dosis progresivas, con el objetivo de estimular la actividad osteoclástica. Si bien no está determinada con precisión la causa del incremento de la CPK-BB en suero, esta isoenzima parecería provenir de los osteoclastos anormales, causantes de la osteopetrosis. Su medición no sólo confirmaría el diagnóstico, sino que permitiría la detección precoz de la enfermedad en los miembros de la familia del afectado.

1998

CONTRIBUCION DE LA TOMOGRAFIA COMPUTADA CUANTITATIVA PERIFERICA (pQCT) EN LA EVALUACION DE LA CALIDAD OSEA EN UN CASO DE ESCLEROSIS DIAFISARIA MULTIPLE (E.D.M.). E. Roldán, Z. Rubin. PQCT Biociencia. DEOS. Bs. As.

La enfermedad de Ribbing o E.D.M es una rara displasia diafisaria considerada por algunos autores como la enfermedad de Camurati-Engelmann del adulto. El objetivo de esta presentación es comentar la contribución de la pQCT, para conocer mejor la calidad ósea en una paciente de 77 años, con esta patología. Su cuadro clínico inicial consistía en dolor severo en miembros inferiores con dificultad para la deambulacion. El laboratorio revelaba aumento de los marcadores óseos, y el centellograma, hipercaptación en todas las diáfisis afectadas. Medicada con pamidronato oral y calcio tuvo buena repuesta clínica, humoral y centellográfica. Para completar su evaluación se efectuó densitometría ósea de cuerpo entero (Hologic), que estaba francamente



elevada: Tsc: +4 58; Zsc: +6.58, y asimismo un estudio de la concentración mineral volumétrica ósea con cortes tomográficos por pQCT (XCT 3000 Norland Stratec) en huesos sometidos a diferentes tipos de cargas mecánicas. Este sistema tiene un coeficiente de variación menor del 1 % y la radiación recibida por el paciente es de 10 mrem. Se estudió la densidad mineral (VDMO) cortical (ct), y trabecular (trab) en maxilar superior (MS) En diáfisis de fémur (DF) y tibia (DT) además del VDMOct se evaluó el área cortical (Act) y la resistencia del hueso a la torsión (SSIp)

MS:	VDMOtrab:	10 54,8 mg/cm <sup>3</sup>	(Rango normal ± 2ds: 1010-1120)
	VDMOtrab:	313,6 mg/cm <sup>3</sup>	(Normal: mayor de 200)
213 distal DF:	VDMOct:	1141,1 mg/cm <sup>3</sup>	(R.N. ± 2ds: 1090 - 1145)
	Act:	627 mm <sup>2</sup>	(R.N. ±2ds: 181,4 - 211.0)
	SSIp:	5827,4 mm <sup>3</sup>	(R.N. ± 2ds: 1510 - 2340)
1/3prox.DT:	VDMOct:	1135,7mg/cm <sup>3</sup>	(R.N. ±2ds: 1090 -1145)
	Act :	471,8 mm <sup>2</sup>	(R.N. ± 2ds: 181,4 - 211.0)
	SSIp:	2990 mm <sup>3</sup>	(R.N. ± 2ds:1510 - 2340)

Epífisis tibia: Patrón normal para la edad, con áreas de distinta VDMOtrab. Estos resultados revelan que las densidades volumétricas diafisarias están en el límite superior de la normalidad, con corticales francamente ensanchadas y gran resistencia ósea a la deformación. Se puede concluir que en este caso la acumulación de estructura ósea no perturba la adaptación mecanostática, teniendo el hueso, por el contrario, una resistencia superior a la normal.

ESCLEROSIS DIAFISARIA MÚLTIPLE (ENFERMEDAD. DE RIBBING) PRESENTACIÓN DE UN CASO. C. Gómez Acotto, D. González, C. Mautalén. Sección Osteopatías del Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

Desde la descripción de S. Ribbing (1949) de esta rara enfermedad, se han publicado en la literatura poco más de una docena de casos. Se caracteriza por un exceso de formación ósea periosteal y endosteal en la diáfisis de huesos largos, especialmente tibias y fémures, manifestándose con dolor. Una mujer de 36 años, sin antecedentes patológicos personales ni familiares significativos consultó por severo dolor en tibia derecha que no calmaba con analgésicos o antiinflamatorios. Dos años antes, fue estudiada en otra institución por un cuadro similar en la tibia izquierda: radiológicamente se observaba engrosamiento cortical del 1/3 medio de la diáfisis, sin alteración de partes blandas. La RMN y TAC mostraron que la esclerosis y engrosamiento comprometían toda la circunferencia diafisaria. Con el diagnóstico presuntivo de osteoma osteoide, a pesar de no haberse hallado "nido", se reseccó un segmento óseo de 2.5 x 8 cm., con inmediata desaparición del dolor. Un año después comienza con importante dolor en tibia derecha. Las radiografías y la RMN mostraron una hiperostosis localizada en 1/3 medio de la tibia, hipercaptante en el centellograma. La calcemia y fosforemia eran normales y valores de fosfatasa alcalina ósea y Crosslaps en el borde superior normal. Se indicó tratamiento con bisfosfonatos (alendronato, 30 mg/día por un mes, y luego oipadronato 200 mg/día por 15 días). Si bien los niveles de fosfatasa alcalina ósea y Crosslaps disminuyeron el 55% y el 200% respectivamente no hubo cambios clínicos. El dolor desapareció al iniciar prednisona 20 mg/día, pero reaparecía con dosis menor de 6 mg/día. Se realizó finalmente una punción ósea percutánea con finalidad descompresiva. Con este procedimiento se obtuvo mejoría del dolor, sin necesidad posterior de medicación corticoidea. A pesar de la modificación de los parámetros metabólicos óseos inducida por los bisfosfonatos no hubo la respuesta clínica obtenida con corticoterapia o cirugía. Esta mejoría podría atribuirse a la corrección de probables alteraciones hemodinámicas locales, secundarias a cambios vasculares, como se ha postulado también en la enfermedad de Camurati-Engelmann.

2001

OSTEOPETROSIS: 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DENSITOMÉTRICO EN UNA MUJER POSTMENOPÁUSICA. R. Guelman, A.M. Galich, J. Fassi, M. Bulazzoni, L. Plantalech Servicio de Endocrinología y Med. Nuclear. Hosp. Italiano de Bs.As.

La osteopetrosis es una enfermedad relativamente rara, caracterizada por osteoesclerosis generalizada. La forma autosérmica dominante es relativamente benigna y puede presentarse con pocos o ningún síntoma. Pueden ocurrir fracturas por fragilidad. No encontramos antecedentes de publicaciones en que se haya evaluado en forma seriada con densitometría DEXA en estos pacientes. Presentamos una paciente de sexo femenino, de 55 años de edad, que consulta por osteoartralgias a predominio lumbar, de larga evolución. En los últimos años, se agregó coxalgia, empeorada por el esfuerzo y dolores en región cervical, piernas y manos. Fracturas patológicas en falanges de mano y de pie, con consolidación tórpida. Antecedentes personales: Eumenorreica hasta la anexohisterectomía parcial (43 años), en que comenzó con sustitución estrogénica hasta la primera consulta. Antecedentes familiares: madre, tío materno y abuela materna, con osteopetrosis. Examen físico: Peso: 63 kg Altura: 1.58 m, Dolor a la palpación en región coxal. Radiografías: Aumento general de la densidad ósea. Imágenes "bone within bone" en raquis. Se suspendió la estrogenoterapia y se indicó una dieta hipocálcica, hiperfosfática, con calcitriol en dosis de 0,75-1 mcg diario.

Evolución de la Densidad Mineral Ósea: (Lunar® DPX-L)

Región	L2-L4	Cuello F	Trocanter	Radio UD	Radio 33	Esq.Total
Basal cm <sup>2</sup>	1.535	1.897	1.639	0.446	0.719	1.397
Basal T-Score	+2.79	+7.64	+7.72	+1.91	+0.08	+3.40
5° Año g/cm <sup>2</sup>	1.397	1.571	1.549	0.422	0.707	1.336
Cambio 5 años	-9%	-17.2%	-5.5%	-5.4%	-1.7%	-4.4%

La paciente no tuvo más dolores óseos y no volvió a presentar fracturas. Se verificó una pérdida ósea, sorprendentemente mayor en el hueso cortical de los miembros inferiores. Creemos que la asociación de la

suspensión de la estrogénoterapia con la dieta indicada, fue la responsable de este alto turnover óseo. El calcitriol pudo haber jugado un rol ya que, en dosis relativamente alta, favorece el efecto osteolítico. Este efecto osteolítico fue, en nuestra paciente, aparentemente proporcional al grado de esclerosis basal.

**OSTEOESCLEROSIS DIFUSA DEL ESQUELETO AXIAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DEL CARCINOMA GÁSTRICO: A PROPÓSITO DE DOS CASOS.** M.J. Pozzo, M.P. Lozano, F. Celeste, H. Claus Hermberg. Hospital Alemán. Buenos Aires.

Las lesiones óseas osteoescleróticas difusas en los adultos son comúnmente el resultado de enfermedad metastásica o infiltrativa del hueso. Los carcinomas de próstata y de mama y el linfoma de Hodgkin son los procesos malignos subyacentes de mayor prevalencia. En algunas circunstancias el diagnóstico diferencial con ciertas patologías no neoplásicas puede ser difícil. Presentamos dos pacientes de sexo femenino con carcinoma gástrico a células en anillo de sello (signet ring cell carcinoma) y metástasis osteoescleróticas como forma de presentación (única manifestación en la paciente B y asociado a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en la paciente A). Ambas pacientes compartieron las siguientes características: marcada esclerosis del esqueleto axial con vértebras uniformemente densas (aspecto de hueso marmóreo), centellograma con imagen de superscan en las áreas afectadas y parámetros de remodelación ósea marcadamente elevados. La sintomatología digestiva fue negativa. La mamografía bilateral no mostró lesiones sospechosas. La paciente A fue sometida a una biopsia ósea no diagnóstica. Fallece a los 4 meses, hallándose en la autopsia carcinoma anaplásico difuso gástrico con metástasis ganglionares, óseas, miocardio, vejiga y S.N.C. En la paciente B las biopsia gástrica y ósea confirmaron el diagnóstico, sin hallarse compromiso de otros órganos.

	Paciente A	Paciente B	V.R.
Edad	80	69	
Calcemia	8.4	8.8	8.5-10.5 mg/dl
Fosforemia	3.4	3.4	2.7-5.5 mg/dl
Creatinina	0.61	0.89	0.5-1 mg/dl
FA ósea	490	940	11.5-43.4 U/L
Dpir/creat	26 / 227	95.1	3-8 nmol/mmol
Ca/creat	0.80	0.13	0-0.11 mg/mg
DMO L1-L4	229.6 (53 +/- 20)	378.1 (70 +/- 20)	QCT mg/cm <sup>3</sup>

La asociación de cáncer gástrico del tipo histológico a células en anillo de sello y osteoesclerosis es rara. No obstante debería considerarse en los diagnósticos diferenciales de osteoesclerosis axial junto con las demás patologías malignas y no malignas con las que esta manifestación ósea puede asociarse.

## ENFERMEDAD CELÍACA

[Volver a índice](#)

1992

**DENSIDAD MINERAL OSEA Y COMPOSICION CORPORAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA SINTOMATICA.** D González, R Mazure, H Vázquez, J Bai, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médica, Sec. Osteopatías del Hospital de Clínicas y Sec. Intestino Delgado del Hosp. Dr. Bonorino Udaondo. Buenos Aires.

Se estudiaron 38 mujeres con enfermedad celíaca, edad (promedio ± DS) 38 ± 15 años (rango 20-66 años). Esta población estaba compuesta por 3 grupos de pacientes: Grupo 1: 20 pacientes sintomáticas que no recibían tratamiento. Todas presentaban diarrea, pérdida de peso, desnutrición moderada, índice de masa corporal 19 ± 3. Tiempo de evolución de la enfermedad 10 ± 13 años. Grupo 2: 12 pacientes asintomáticas en tratamiento con dieta libre de gluten-, tiempo de evolución de la enfermedad 16 ± 7 años y grupo 3: 6 pacientes asintomáticas, sin tratamiento diagnosticadas en el estudio familiar de pacientes celíacos. Una paciente del grupo 1 y otra del grupo 2 refirieron antecedentes de fracturas (antebrazo y cadera). Se midió la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y esqueleto total y la composición corporal (masa magra, grasa total y porcentaje de grasa) mediante un equipo de absorciometría de rayos X (DPXL-Lunar). Los resultados mostraron que las pacientes celíacas estudiadas presentaban disminución de la DMO de la columna lumbar y esqueleto total. Esta disminución fue significativa en el grupo 1 (columna lumbar: Z score = -2.5 ± 1.3, p<0.001 y esqueleto total: Z score = -2.9 ± 1.2, p<0.0005) y en el grupo 2 (columna lumbar: Z score = -1.2 ± 1.4, p<0.02 y esqueleto total: Z score = -1.2 ± 1.5, p<0.02). Con respecto a la composición corporal, el grupo 1 mostró una disminución promedio del 51 % de la grasa total y 8% de la masa magra comparada con mujeres de igual edad. En los grupos 2 y 3, la disminución de la grasa total (22% y 27% respectivamente) no fue estadísticamente significativa, y la masa magra fue similar a la de los controles. Se concluye que los 3 grupos estudiados presentaron disminución en grado variable de la masa ósea, observándose una marcada osteopenia en el grupo 1. La disminución de la grasa total de este grupo revela el compromiso del estado nutricional y posiblemente sea un factor patogénico importante de la osteopenia.

1995

EFFECTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA SOBRE LA MASA OSEA Y EL METABOLISMO MINERAL EN NIÑOS, ANTES DE INICIAR LA DIETA SIN GLUTEN. C. Tau, S. De Rosa, A. Rocca, V. Cerizola, C. Mautalén. Hospital de Pediatría J.P.Garrahan: Endocrinología, Gastroenterología y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Introducción: La enfermedad celiaca (EC) es una de las causas mas frecuentes de malabsorción intestinal durante la niñez. Como consecuencia de la misma, han sido descriptos osteopenia y raquitismo. Recientemente se han realizado mediciones del hueso cortical en niños. El objetivo de este trabajo es analizar el efecto de la EC sobre la masa ósea midiendo el esqueleto axial en niños antes de iniciar la dieta sin gluten. Material Y Métodos: Se estudiaron 9 niños afectados de EC antes de iniciar el tratamiento:(6 ♀ y 3 ♂, con edad promedio de 2,99±0.81 años (x±ES). Todos eran menores de 4 años salvo un paciente de 9 años 6m. El diagnóstico de EC se realizó por biopsia de intestino delgado. El intervalo desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico fue de 15.9±5.6 meses (x±ES. rango: 4-60), Cinco niños tenían el peso por debajo del percentilo 3 y los 4 restantes entre p 3 y 25. La talla de 4 pacientes estaba por debajo del p3 y el resto entre el p3 y 50. La DMO lumbar también fue analizada en un niño después de 8 meses de iniciada la dieta sin gluten. Se midieron calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas (FAL), creatinina y 25 hidroxivitamina D en suero. Una radiografía (Rx) de mano y muñeca se realizó en 6 pacientes. La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar L1-L4 fue medida en todos los pacientes con densitometro con tubo de rayos X (Hologic 1000 QDR). Los resultados se expresan como Z-score (el limite normal aceptado es a Z = -1). Resultados: Se observó hipocalcemia en 3/9 niños% (7.8, 8 y 8.2 mg/dl), mientras la X±ES del grupo fue de 8.8 ±0.22 mg/dl. Las FAL Totales (409±33 U/l Normal hasta 550), la fosfatemia y los niveles de 25 (OH)D (31±3 ng/ml) eran normales. las Rx mostraron en todos osteopenia, no se halló raquitismo y la edad ósea fue normal en todos los niños salvo en el niño de 9a 6m quien tuvo una edad ósea de 5a 9m. El Z-score de la DMO de la columna lumbar fue de -1.57 ± 0.34 (X± ES. Rango: -0.21 a -2.85) (p<0.01). La DMO-Zscore estaba correlacionada significativamente con la talla (r = 0.69, p<0.05). No se hallaron otras correlaciones. El Z-score de la DMO lumbar en un niño después de 8 meses de dieta sin gluten mejoro notoriamente de -2.74 a -0.65. Conclusión: La DMO del esqueleto axial de los niños con enfermedad celiaca antes de iniciar el tratamiento, estaba francamente disminuida y esta disminución no se relacionaría con alteración del metabolismo de la vitamina D.

EFFECTO DE UN AÑO DE TRATAMIENTO CON DIETA LIBRE DE GLUTEN SOBRE LA DENSIDAD ÓSEA DE PACIENTES CELIACOS. D. González, R. Mazure, J. Bai, M.P. Lorenzetti, C. Mautalén. Sección Osteopatías del Hospital de Clínicas y Sección Intestino delgado del Hospital de Gastroenterología "B. Udaondo".

Está comprobado que la osteopenia es una de las complicaciones frecuentes que presentan los enfermos celíacos no tratados. Con el objeto de evaluar si el tratamiento con dieta libre de gluten previene una mayor disminución o si es capaz de inducir la remineralización ósea, se estudiaron 14 pacientes celíacos de reciente diagnóstico: 10 mujeres y 4 hombres, de edad (X±DS) 40±15 años (rango 21-73). A todos ellos se les indicó tratamiento con dieta libre de gluten. Se realizaron mediciones de densidad mineral ósea (DMO) y composición corporal con un equipo Lunar DPX (DEXA) en forma basal, 6 y 12 meses de tratamiento, y determinaciones bioquímicas basales y cada 3 meses. Resultados: en el momento de ingreso al estudio, 10 y 11 pacientes presentaban osteopenia (>1DS debajo del promedio normal) en la columna y esqueleto total respectivamente. A los 6 meses de tratamiento, la DMO aumentó en 12 pacientes y a los 12 meses en 11 pacientes. El aumento global fue del 5% en columna lumbar (p<0.01) y del 5% en el esqueleto total (p<0.002) siendo en este último caso, más pronunciado en las áreas de esqueleto axial que en las de esqueleto periférico. La composición corporal, a los 12 meses de tratamiento, mostró un incremento del 42% en la masa grasa y 5% en la masa magra. Los parámetros bioquímicos basales mostraron niveles elevados de los marcadores de resorción ósea (Hidroxiprolina, Deoxipiridinolina y Crosslaps) evidenciando un recambio óseo aumentado con hiperparatiroidismo secundario. Durante el año de seguimiento se observó una reducción significativa de los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y de la fosfatasa alcalina ósea y aumento de los niveles séricos de osteocalcina. No se alcanzó, sin embargo, durante el período de seguimiento, la normalización completa de los parámetros bioquímicos y los valores de PTH permanecieron en niveles superiores a los normales. Conclusiones: el tratamiento con dieta libre de gluten provocó en los pacientes celíacos estudiados un aumento rápido y significativo de la DMO, aunque los valores continuaron siendo marcadamente bajos en muchos pacientes. Un seguimiento mas prolongado permitiría dilucidar si es posible la completa recuperación de la masa ósea.

1998

DENSITOMETRIA OSEA EN PACIENTES CELIACOS. CORRELACION CON LA DIETA Y EL GRADO DE DAÑO VELLOMITARIO. M.R. Ulla, I.J. Kohn, R.E. Noriega. Dpto. de Pediatría, Sección Gastroenterología y Nutrición. Centro Privado De Endocrinología Y Osteoporosis. Cordoba, Argentina.

En la enfermedad celiaca (CF) las alteraciones de la absorción de Ca y vitamina D conducen con frecuencia a reducida mineralización y a disminución de la masa ósea. OBJETIVOS: Determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello de fémur (CF) y columna lumbar (CL) en pacientes (Ps) celíacos, correlacionando los resultados con el período evolutivo de la enfermedad, el grado de cumplimiento del régimen libre de gluten (RLG), y el grado de atrofia vellositaria (AV) en la biopsia de intestino delgado (BID). MATERIAL Y METODOS: Se estudió la DMO en CF y CL por técnica de absorciometría de rayos X de energía dual en 16 Ps con EC, en quienes se realizaron 19 estudios (en 3 Ps se hicieron estudios de control al año del estudio inicial). Se realizaron 4 estudios en Ps con EC no tratada (3 con AV severa y 1 con AV moderada), 6 en pacientes con RLG de cumplimiento dudoso (4 con AV severa y 2 con AV moderada), y 9 en pacientes con EC con cumplimiento estricto del RLG (7 con AV leve y 2 con biopsia normal).

RESULTADOS:	EC NO TRATADA		RLG DUDOSO		RLG ESTRICTO	
	CF	CL	CF	CL	CF	CL
Pdio. Score Z	-1.22	-1.46	-0.65	-0.69	+0.27	-0.35

Score Z a +1	----	----	----	1/6	5/9	1/9
Score Z 0 a -1	¼	1/4	4/6	3/6	4/9	8/9
Score Z -1 a 2.5	¾	3/4	2/6	2/6	----	----
Score Z > de -2.5	----	----	----	----	----	----

CONCLUSIONES: En nuestro Ps con EC las alteraciones en la masa mineral ósea estuvieron en relación con el grado de cumplimiento del RLG y con el grado de AV. Los mejores resultados se obtuvieron en aquellos que cumplieron estrictamente el RLG y que tuvieron menores alteraciones histológicas en la BID.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE VITAMINA D EN DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA. S. Di Gregorio, D. González, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad celíaca presenta, frecuentemente, complicaciones óseas una de las cuales es la osteomalacia. Se describen dos casos clínicos con osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca las cuales recibieron tratamiento con más elevadas que las habituales de Vitamina D. Caso 1: mujer de 20 años. Dolores óseos generalizados debilidad muscular, marcha de pato, dolor a la compresión costal, Antecedente de síndrome malabsortivo a los 3 años de edad sin tratamiento Lab. basal: calcemia (CaS): 8mg/dl (VN: 8.9-10), fosfatemia (PS): 2.5mg/dl (VN: 2.6-4.4); fosfatasa alcalina ósea (FAO): 455UI/L (VN: < 21); PTHmm: 440pg/ml (VN: 20-100); 25 OH D: 8ng/ml (VN: 16-74). RX: ensanchamiento epifisario de tibia y peroné. Centellograma óseo: puntos de hipercaptación en 12mo y 10mo arcos costales. DMO: (Hologic QDR1000) Esqueleto total (ET): 0.760mg/cm<sup>2</sup> Z score: -3,92. Se diagnostica enfermedad celíaca por biopsia de yeyuno. Por los resultados de laboratorio y el cuadro clínico se diagnostica osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca. Inicia tratamiento con vitamina D2 100.000UI/día y 1.5gr de calcio concomitantemente con la dieta libre de gluten. Al mes de tratamiento, la paciente se encuentra asintomática: Lab. CaS: 9.3mg/dl, PS: 4.2mg/dl; FAO: 168 UI/L, PTH: < 20pg/ml; 25OH D: 55ng/ml. Se disminuye a 50.000UI/día de vit. D2. A los 9 meses de tratamiento DMO: ET: 0.902mg/cm<sup>2</sup> (↑ 18%) Z score: -2.28. Caso 2: mujer de 65 años con enfermedad celíaca diagnosticada hace 20 años tratada con dieta libre de gluten con cumplimiento irregular, y antecedente de síndrome maniaco depresivo, hipertiroidismo en 1994. Fractura de cadera izq. y muñeca. Internada en un geriátrico, postrada, dolor a la compresión de la parrilla costal y dolor en miembros inferiores con la movilización. Lab.: Basal CaS: 7.0mg/dl; PS: 2,9mg/dl; PTHmm 2000pg/ml; FAO: 458UI/L; 25OHD: 5 ng/ml. DMO: ET 0.574gr/cm<sup>2</sup> Z score: -5.6. RX: vértebras L1 a L4 bicóncavas. Se diagnostica osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca. Inicia tratamiento con 100.000UI de vit D2/día y calcio 1.5gr/día. Al mes de tratamiento: CaS: 7.9mg/dl; PS: 3 mg/dl; PTH: 880UI/L; 25OH D: 32ng/ml. A los tres meses de tratamiento: CaS: 9mg/dl, PS: 3.6mg/dl; FAO: 77UI/L; PTH: 170pg/ml; 25OH D-105ng/ml. Conclusiones: Las altas dosis de vitamina D permitieron, en estos dos casos, una rápida corrección del hiperparatiroidismo secundario y disminución de los niveles de la FAO. En el primer caso se pudo constatar una completa recuperación clínica al mes y significativa remineralización ósea a los 9 meses de tratamiento.

2000

ENFERMEDAD CELÍACA OCULTA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS COMPARADAS CON LA HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES EVALUADAS POR OSTEOPOROSIS. R. Guelman, A.M. Galich, J. Fassi, L. Plantalech. Sector Osteología. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La enfermedad Celíaca (EC) es una entidad que evoluciona en muchos casos en forma asintomática. Se detecta frecuentemente en la evaluación de osteoporosis. De la misma manera que la hipovitaminosis D (también frecuente en pacientes con osteoporosis), puede determinar un cuadro de hiperparatiroidismo secundario al trastorno absorptivo. Objetivo: Comparar las características clínicas y alteraciones en el metabolismo óseo y mineral de ambas patologías. Población y Métodos: Se seleccionaron 32 mujeres posmenopáusicas que consultaron para evaluación de osteoporosis: 13 con EC asintomática, de edad promedio 58.8 ± 2.8 años y 19 con Hipovitaminosis D No Celíaca (HDNC) de 61.2 ± 2 años (p: N.S. entre los grupos). Se evaluó, entre otros: Densitometría ósea (DEXA); calcio, fósforo, creatinina y magnesio, séricos y urinarios; PTH; Vitamina D y marcadores óseos. Resultados: Los datos más representativos fueron (media ± ESM):

	E.C.	H.D.N.C.	p
Peso (kg)	55.3±1.8	60±2.1	0.07
Tiempo desde la menopausia (años)	10.9±3	11.6±2	N.S.
Calcemia (valor normal: 8.5-10.5 mg/dl)	8.6±0.2	9.4±0.1	<0.002
Calcio/Creatinina en orina de 24 hs (mg/g)	90±8	160±23	0.05
PTH Mediomolecular (v.n.: hasta 125 pg/ml)	313±115	147±19	0.07
25-(OH)-Vitamina D (v.n.: 16-74 ng/ml)	11.6±1.5	9±0.7	0.09
Excreción Fraccional de Mg <sup>++</sup> (v.n.: 3-5%)	2.8±0.3	4.6±0.8	0.1
Reabsorción Tubular de Fósforo (vn:>85%)	85.6±1.4	80.7±1.5	0.05
Densidad Mineral Ósea Lumbar - T-Score	-3.4±0.3	-2.8±0.1	0.08
Densidad M. Ósea Cuello Fémur - T-Score	-1.9±0.3	-2.2±0.3	N.S.

Conclusiones: Las enfermas celíacas presentaron un menor peso y menor densidad ósea lumbar (tendencia); se observó menores calcemias y calciurias. El hiperparatiroidismo observado se adscribe a la hipovitaminosis D, pero especialmente a la malabsorción del calcio, manifestada por calcemias y calciurias bajas e indirectamente, por una menor excreción fraccional de magnesio.

ANÁLISIS ORIGINAL DE LAS DIFERENCIAS SEXUALES EN LAS ALTERACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS DE PACIENTES CELÍACOS. J.C. Bai, J.L. Ferretti, R. Mazure, P. Tanoue, A. Marino, G. Cointry, H. Vázquez, S.

Niveloni, S. Pedreira, E. Mauriño, J.R. Zanchetta. CEMFoC, UNR; Cátedra de Osteología, Fac. de Medicina, Univ. del Salvador; IDIM/FIM, y Hospital "M. Udaondo". Buenos Aires.

La tomografía músculoesquelética permite analizar la osteopatía celíaca más profundamente que la DXA. Estudiamos con ese fin 21 celíacos (6 hombres y 15 mujeres) de 21-56 años, al diagnóstico y tras 1 año de dieta sin gluten, y 350 controles normales cubriendo un rango de edades de 6 a 87 años. La afectación inicial tendió a ser mayor en las mujeres. El Ca y la 25-OH-D3 séricos bajaron paralelamente. La PTH sérica fue inversa a la calcemia, y correlacionó con todas las alteraciones observadas. Los cambios post-tratamiento en estos indicadores y en la fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, reflejaron la magnitud de sus alteraciones basales. La enfermedad redujo el área, el CMO, la DMO volumétrica (vDMO) y los momentos de inercia para flexión y torsión (MI, indicadores del diseño metafisario) de la región cortical radial (pQCT). Las correlaciones entre vDMO total y MI (curvas de "masa" / "distribución") mostraron un diseño metafisario afectado en los celíacos, independientemente de su masa ósea. Los MI y la relación MI / área cortical (normalmente altos en varones) fueron más bajos en los hombres y rebeldes al tratamiento. En las mujeres, en cambio, bajó más la vDMO total (que la dieta corrigió), con variación suave de los MI's. Los indicadores tomográficos de resistencia ósea (BSI's) variaron como los MI's. Los valores basales y los cambios en las áreas musculares del muslo y del psoas (QCT) correlacionaron con los de la vDMO trabecular vertebral L3 y cortical del cuello femoral, respectivamente. Esto evidencia en forma original un doble mecanismo patogénico para esta osteopatía: 1. la respuesta paratiroidea a la hipocalcemia aumentaría el turnover óseo cortical (baja calidad mecánica de la compacta, efecto compensable metabólicamente y más evidente en las mujeres); y 2. el debilitamiento muscular crónico (baja estimulación del mecanostato óseo) afectaría el desarrollo metafisario y la masa trabecular, de forma menos reversible y más evidente en los hombres. Por eso, la evaluación esquelética en los celíacos debe comprender 1. el estado de la masa y la arquitectura cortical y trabecular, y 2. la correlación entre el estado esquelético y el de la musculatura regional.

LA ENFERMEDAD CELÍACA NO ES MÁS FRECUENTE EN LOS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL. D.C. Gonzalez, E. Sugai, J.C. Gómez, B. Oliveri, C. Gómez Acotto, E. Vega, A. Bagur, C. Mautalén, J.C. Bai. Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas- Sección Intestino Delgado Hospital Udaondo. Buenos Aires y Unidad de enfermedades malabsorbtivas del Hospital General San Martín La Plata, Buenos Aires, Argentina

Frecuentemente los pacientes celíacos, aún los asintomáticos, presentan algún grado de alteración del metabolismo mineral y óseo. También se ha mencionado en los últimos años, a partir de un trabajo de Lindth et al (J Intern Med, 1992; 231:403-6) que la incidencia de enfermedad celíaca (EC) en la población osteoporótica es mayor que en la población general. Por ello se ha sugerido la conveniencia de realizar determinaciones de anticuerpos antigliadina (AGA) y antiendomisiales (EmA) como rutina en la evaluación diagnóstica inicial de todo paciente con osteoporosis. Con el objetivo de verificar la validez de esta hipótesis, estudiamos en forma consecutiva 127 mujeres con diagnóstico de osteoporosis, de  $69 \pm 9$  años de edad (promedio  $\pm 1DS$ ) que tenían al menos 1 fractura traumática. Se determinaron en suero AGA IgA e IgG (Elisa) siendo el valor máximo normal (promedio + 2ds) 15 AU/ml y 20 AU/ml respectivamente. En aquellos pacientes con títulos altos de AGA IgA y/o AGA IgG, se determinaron anticuerpos EmA por inmunofluorescencia indirecta. Los resultados fueron comparados con los obtenidos del análisis de muestras de suero de 747 mujeres sanas (edad promedio 27.8 años) que participaron en un estudio epidemiológico de prevalencia de EC en la población general adulta desarrollado en la ciudad de La Plata. Sólo 1 paciente de las 127 mujeres osteoporóticas evaluadas tuvo títulos elevados de AGA IgA, IgG y EmA positivo, confirmándose EC por biopsia de yeyuno, mientras que en el grupo de mujeres normales se pudo detectar EC en 6. No hubo, por lo tanto, diferencia significativa entre la prevalencia de serología positiva en pacientes osteoporóticas (0.8%) versus los controles (0.8%). De acuerdo a estos resultados, no es necesario agregar la valoración de AGA a los estudios diagnósticos que de rutina se realizan en un paciente con osteoporosis. Sin embargo, podrían ser indicados en pacientes que: 1) no responden a la terapéutica habitual, 2) presentan determinaciones de laboratorio fuera de los límites; normales, 3) refieren historia previa de anemias sin diagnóstico etiológico.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

[Volver a indice](#)

2001

UTILIZACIÓN DEL PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN LA LESIÓN ÓSEA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER. Z. Man, N.A. Chamoles, A. Copquin, J. Roel, J. Falcón. TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

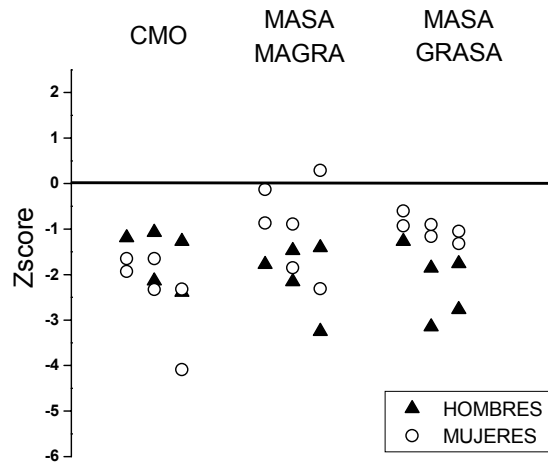
La forma ósea pura de la Enfermedad de Gaucher es muy poco frecuente y su tratamiento aún no está pautado claramente. A un varón de 32 años, 10 años atrás se le efectuó el diagnóstico de osteoporosis idiopática luego de una fractura de cuello femoral derecho causada por un trauma mínimo. Recibió tratamiento con pamidronato (APD) oral (300 mg/d) y luego con alendronato 10 mg/d con pocos cambios en la DMO. Hace dos años, ante una crisis de dolor óseo severo y con el hallazgo por RMN de una lesión lítica en fémur izquierdo, se trató con 90 mg de APD IV y altas dosis de morfina. Una biopsia reveló Enfermedad de Gaucher, certificándose la existencia de esta patología con la determinación sérica de quitotriosidasa 70,0 mU/ml (v n 0.05 a 1) y descenso de la beta glucosidasa en leucocitos sanguíneos. El genotipo fue N370S/N370S, que corresponde a un heterocigota para el gen mutante con bajo nivel enzimático, siendo el único miembro de su familia que la padece.

Recibió tratamiento con alglucerasa (CEREDASE) (enzima extraída de placenta humana) un año y luego con imiglucerasa (CEREZYME) (enzima recombinante) cada 15 días (60 U/kg = 500 U). Por intolerancia digestiva al alendronato se decidió administrar APD IV 60 mg en forma trimestral. La DMO se incrementó al año de tratamiento (3% en columna y 5% en cadera), siendo lo más relevante la ausencia de nueva crisis de dolor óseo. Conclusión: Consideramos que el APD IV cada 3 meses constituye una alternativa válida en la E. De Gaucher con compromiso óseo.

2003

ALTERACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER. G. Goldstein, M.S. Parisi, B. Oliveri. Sección osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

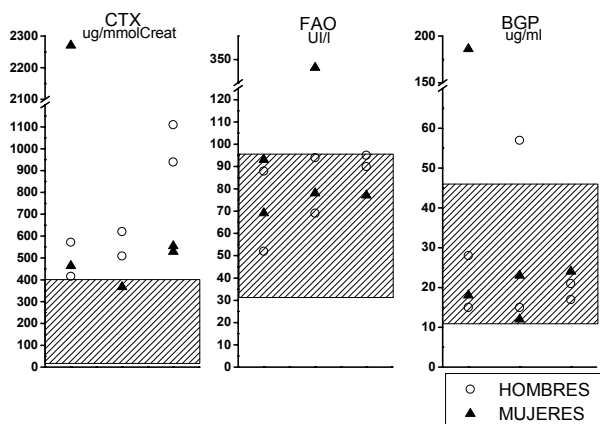
El defecto enzimático en la enfermedad de Gaucher (EG) (déficit de  $\beta$  glucocerebrosidasa), produce acumulación de glucocerebrosidos en los órganos del sistema retículoendotelial. Junto con la hepatoesplenomegalia y las alteraciones hematológicas, la afectación esquelética insidiosa y progresiva caracteriza al tipo I, siendo ésta la forma más frecuente de la enfermedad. Objetivo: evaluar la composición corporal de los pacientes con EG tipo I y su relación con la masa ósea. Se estudiaron 11 pacientes (6 mujeres, 5 hombres) con EG tipo I (edad:  $28.2 \pm 11.6$  ( $X \pm DS$ ), rango: 18-56). Todos habían recibido terapia enzimática de reemplazo (TER) (dosis promedio: 42.7 UI/kg/15 días) por un período de tiempo promedio de 59 meses (rango: 7-140). Cinco pacientes tenían antecedentes de esplenectomía (4 total, 1 parcial), 5 hepatomegalia, 9 refirieron dolores óseos, 3 crisis óseas y 4 habían sufrido fracturas osteoporóticas. Se realizó densitometría ósea (Lunar-DEXA) del esqueleto total (ET) y estudio de la composición corporal. La densidad mineral ósea (DMO) se encontró significativamente disminuida: ET:  $1.019 \pm 0.792 \text{g/cm}^2$  (Zscore=  $-1.42 \pm 1.39$ ;  $p < 0.001$ ). A su vez, como se observa en la figura, tanto el contenido mineral óseo (CMO), la masa magra y la masa grasa se encontraban significativamente disminuidas. CMO: Zscore=  $-2.00 \pm 0.84$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -4.09 a -1.07), masa magra: Zscore=  $-1.44 \pm 1.01$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -3.25 a 0.29), masa grasa: Zscore=  $-1.52 \pm 0.80$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -3.15 a -0.60). La masa magra se correlacionó significativamente con la DMO ( $r: 0.72$ ;  $p < 0.02$ ) y con el CMO ( $r: 0.82$ ;  $p < 0.01$ ). No hubo diferencias en las alteraciones de la composición corporal observadas de acuerdo a la presencia de hepatomegalia, esplenectomía, dolor óseo o fracturas. Las variables de la composición corporal no correlacionaron con la dosis total acumulada de TER. Conclusiones: 1) Los pacientes con EG tipo I tienen alterada la composición corporal. 2) La afectación esquelética se asocia a una disminución de la masa magra. 3) La TER en las dosis y tiempo administradas no fue suficiente para prevenir las alteraciones esqueléticas y de la composición corporal observadas en éstos pacientes.



ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER. M.S. Parisi, G. Goldstein, B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

La enfermedad de Gaucher (EG) (déficit de  $\beta$  glucocerebrosidasa) produce acumulación de glucocerebrosidos en el sistema retículoendotelial. Los pacientes pueden presentar afectación esplénica, hepática, pulmonar, renal, ósea y/o de la médula ósea. 80 % de los pacientes con Gaucher tipo 1 tienen compromiso esquelético (dolor y crisis óseas, infiltración de la médula ósea, osteopenia, fracturas patológicas, necrosis avascular). Se estudiaron 6 mujeres y 5 hombres con EG (edad:  $28.2 \pm 11.6$  años ( $X \pm DS$ ), rango: 18-56). Todos recibían tratamiento con enzima glucocerebrosidasa (TER) (dosis: 42.7 UI/kg/15d) por un promedio de 59m (rango: 7-140). Cinco tenían antecedentes de esplenectomía, 5 hepatomegalia, 9 dolores óseos, 3 crisis óseas y 4 fracturas osteoporóticas. Se estudiaron el metabolismo mineral (calcemia, creatininemia, fosfatasa alcalina ósea (FAO) y total, osteocalcina (BGP), crosslaps sérico (CTX), 25OHD, calciuria de 24hs) y la densidad mineral ósea (DMO) (Lunar-DEXA) del esqueleto total (ET) y la columna lumbar (CL). Diez pacientes tenían valores de CTX sérico elevado ( $759 \pm 549 \text{ng/ml}$  ( $X \pm DS$ )), 1/11 aumento de FAO y 2/11 aumento de BGP (ver figura). Los demás parámetros del metabolismo mineral no mostraban alteraciones significativas. La DMO se encontraba

significativamente disminuida: ET:  $1.019 \pm 0.792\text{g/cm}^2$  (Zscore=  $-1.42 \pm 1.39$ ;  $p < 0.001$ ) y CL:  $0.974 \pm 0.077\text{g/cm}^2$  (Z score=  $-2.01 \pm 0.62$ ;  $p < 0.001$ ). La DMO de CL se correlacionó con la dosis total acumulada de TER (vs Zscore CL:  $r: 0.72$ ,  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias en el grado de afectación esquelética según los antecedentes de hepatomegalia, esplenectomía, dolor óseo o fracturas. No se observaron diferencias entre hombres y mujeres.



Conclusiones: 1) Los pacientes con enfermedad de Gaucher presentan frecuentes síntomas óseos. 2) Se observa una disminución significativa de la masa ósea. 3) El remodelamiento óseo se encuentra alterado a predominio de un aumento de la resorción sobre la formación. 4) La afectación de la masa ósea y del remodelamiento óseo se producen a pesar del tratamiento enzimático específico. 5) Estos hallazgos sugieren la necesidad de mayores dosis de TER y la importancia de evaluar el tratamiento con anti-resortivos para mejorar la masa ósea en estos pacientes.

## ENFERMEDADES ODONTOLÓGICAS

[Volver a índice](#)

1998

ACCESO Y EXPLORACIÓN DENSITOMÉTRICA DEL TEJIDO TRABECULAR DE LA MANDÍBULA Y DEL MAXILAR HUMANO EN SUJETOS DENTADOS. E.J.A. Roldán, R. Capigliani, A. Pérez Lloret. Dpto de Farmacología Clínica Gador SA y pQCT-Bio Ciencia.

Interesa conocer la densidad mineral de los maxilares debido a que ambos huesos son frecuentemente afectados por odonto-osteopatías regionales. Se postula además que por su generalmente activo estado metabólico y por estar vinculados mecánicamente con piezas bastante rígidas (los dientes), en estos huesos podrían hallarse evidencias muy tempranas de afecciones sistémicas como las osteoporosis. Se determinó la densidad mineral de 51 adultos por tomografía cuantitativa periférica (pQCT-XCT 3000, Norland-Stratec); la densidad mineral del tejido trabecular (vDMO<sub>trab</sub>) y cortical (vDMO<sub>oct</sub>). Los voluntarios fueron dispuestos en una camilla provista de un soporte especial y ubicados en el interior de la ventana de 25cm de diámetro del tomógrafo. Con la idea de obtener la mayor cantidad posible de tejido trabecular, se efectuó un corte axial (0,5mm de espesor) 1-5mm por debajo del borde apical de las raíces dentales. El estudio completo dura aproximadamente 7 minutos y la radiación total es muy baja (aprox. 10mrem). Mediante cortes por umbral de medición se separa el tejido trabecular (<700mg) del cortical (>900mg) y con ROIs tomográficos se estudian los hemimaxilares. El sistema posee un explorador densitométrico que permite detectar la presencia de regiones particularmente osteopénicas, sobre la cuál se cuantifica la densidad mineral de interés. Los sujetos consumidores de osteotrópicos y aquellos con ausencia mayor de 4 dientes fueron descartados del análisis. La vDMO<sub>oct</sub> en toda la mandíbula fue de 1171,7 (LC95% 1140-1200)mg/cm<sup>3</sup> en varones y de 1135,0 (LC95% 1105-1165)mg/cm<sup>3</sup> en mujeres, prácticamente sin cambios por la edad. La vDMO<sub>trab</sub> fue de 501,2 (LC95% 450-555)mg/cm<sup>3</sup> en varones y de 459,2 (LC95% 370-550)mg/cm<sup>3</sup> en mujeres, observándose variaciones regionales importantes. Mientras que la correlación del vDMO<sub>oct</sub> entre hemimandíbulas fue muy alta ( $r=0,94$ ;  $p < 0,001$ ) en el trabecular fue hallada baja ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), sugiriendo la existencia de patrones muy regionales en la distribución del tramado trabecular. En concordancia con ello, las determinaciones por ROI en el trabecular seleccionado manualmente, tampoco correlacionaron con los datos totales aportados por el sistema. Se presenta un método que posibilita el acceso a los huesos maxilares para su estudio densitométrico y se brindan los límites normales preliminares. A diferencia del cortical, que se muestra como un tejido homogéneo, en el trabecular se describen cambios notorios. En conclusión, en estos huesos es recomendable la exploración trabecular en búsqueda de osteopenias localizadas. En estos individuos, los ROIs seleccionados, sobre los sitios osteopénicos dieron cifras superiores a los 200mg/cm<sup>3</sup> similar al denominado umbral mínimo de implante por otros autores.

1999

MASA ÓSEA Y CONSERVACIÓN DE LA DENTADURA DURANTE LA POSTMENOPAUSIA. J. Amaro, R. Alvarez, J. Cardella, V. Fiori, R. Capigliani, E.J.A. Roldán. Unidad de Reumatología, Hosp. P.T. Piñeiro, Buenos Aires.

La estabilidad y función mecánica de los dientes está relacionada con la calidad del hueso periodontal. En un primer informe (Amaro et al, JBMR, supl 1, 1999) sobre 213 mujeres posmenopáusicas, se demostró que en esta etapa ocurren pérdidas de dientes a una tasa de 3 veces mayor que en mujeres premenopáusicas y que en los varones de similar edad. Sugestivamente, las pendientes de las curvas "preservación de dientes/edad" concuerdan con las de "DMO/edad". También fue definida la existencia de sub-poblaciones de personas "conservadoras" o "perdedoras" de dientes y su relación con la posmenopausia, por los estudios de regresión parcial (método de Quasi Newton) que establecieron los valores de corte. En este nuevo informe, se describen los hallazgos en una muestra mayor, de 537 individuos, incluyendo a 65 mujeres que menstrúan y a 46 varones. En algunas mujeres posmenopáusicas ( $n_{cum} = 182$ ) se efectuaron estudios de covarianza con DMO (DEXA) lumbar, cuello de fémur, Ward, trocánter o radio ultradistal sin que se hallaran asociaciones importantes entre la masa ósea extra-maxilar y la conservación de dientes totales y de los molares. El estudio de correlaciones múltiples de  $r$  muy bajas, entre  $-0.07$  y  $0.19$   $p > 0.05$ . Un análisis similar, de los huesos maxilares (pQCT), en cambio, demostró una asociación algo mejor entre la cantidad de hueso trabecular y la preservación regional de dientes ( $r$  entre  $0.21$  y  $0.59$   $p < 0.20$ ). Mientras que en el análisis particular de las áreas desdentadas la vDMO trabecular es de  $Md$   $177.7 \text{ mg/cm}^3$  (cuartiles<sub>inf-sup</sub>  $134.9$ - $182.9$ ) vs  $Md$   $343.3 \text{ mg/cm}^3$  ( $241.6$ - $427.0$ ) de las regiones dentadas (test  $t$ ,  $p < 0.0002$ ;  $gl$  23). Se concluye que el "factor óseo" afecta en parte la estabilidad de las piezas dentales, identificándose sub-poblaciones de mayor dificultad para retener sus piezas naturales. Tal factor es relevante durante los cambios del metabolismo óseo propio de la posmenopausia inmediata y se postula que el trabecular regional está afectado, por lo que resulta necesaria su exploración individual. Las mediciones de masa ósea extra-maxilares no son de utilidad. Tampoco parecen serlo los promedios del trabecular de toda la pieza anatómica maxilar. El estudio de las piezas dentales o la exploración de la masa ósea maxilar puede ayudar a identificar a personas con alteraciones metabólicas del hueso, quizás como signo precoz de la osteoporosis.

2000

ANÁLISIS DENSITOMÉTRICO POR UMBRALES EN LOS HUESOS MAXILARES DE DOS PACIENTES DESDENTADAS TRATADAS CON PAMIDRONATO ORAL. V. Montanero, E.J.A. Roldán, O. Viviano, R. Capigliani. Univ. Católica Argentina, pQCT-BioCiencia. Buenos Aires, Argentina.

Las personas con osteopatías metabólicas tienden a perder más dientes que los controles normales. A su vez, la falta de dientes promueve la remoción de hueso por desuso. Estos sitios osteopénicos probablemente se sobre-estresen ante la aplicación de prótesis o implantes dentales. Por ello se desea el diagnóstico y prevención de la pérdida ósea maxilar. Se presentan dos pacientes desdentadas que comenzaron a recibir pamidronato por su osteoporosis y que accedieron al control densitométrico maxilar. Casuística. El 1er caso, una mujer PM de 57 años y 4.5 años de menopausia. Sólo conserva sus dientes # 42, 31 y 32 y utiliza prótesis en ambos maxilares con movilidad progresiva en el superior. Radiográficamente presentaba signos de reducción mandibular y rarefacción difusa medular. Con pQCT (XCT 3000D) se estudió la DMO volumétrica en dos secciones axiales en posiciones estándar. La radiación (10mrem) y CV (1-2% cortical; 2-3.5% trabecular). Las imágenes de mandíbula (Md) y maxilar (Mx) superior fueron sub-divididas en laterales. Luego se separó el tejido cortical del trabecular. Se calcularon las áreas identificadas por umbrales de  $100 \text{ mg}$  de rango, ajustadas a  $100 \text{ mm}^2$ . Se estudió antes y después de 25 semanas de recibir pamidronato. La densidad total de la Md varió en 3.4%, (de  $569.8$  a  $550.4 \text{ mg/cm}^3$ ). La sección trabecular total mostró cambios no significativos dentro del rango de CV. En cambio la sección cortical cayó en un  $-4.8 \text{ mm}^2$  del lado derecho. El análisis por umbrales mostró que las pérdidas ocurrían en los sitios de menor densidad (subcortical). En el trabecular se observó pérdida en las áreas menos densas con aumentos en las de mayor densidad. En el Mx superior se detectó una disminución de las áreas más densas y aumento de las más osteopénicas sin variaciones en su conjunto. El 2do. Caso es una mujer PM de 60 años y 21 de menopausia. Usa prótesis dentales completas sobre ambos Mx con desadaptación progresiva en el inferior. Fue seguida del mismo modo que el 1er caso. Luego del pamidronato, pérdidas importantes del cortical y trabecular se notaron en el Mx izquierdo. El análisis de umbrales reveló que la pérdida se correspondía con los sitios de muy baja densidad escasamente compensada por ganancias en los sitios de alta densidad. Se interpreta que el pamidronato puede favorecer los sitios expuestos a estrés biomecánico y que no interfiere con la remoción de los sitios incompetentes. Estos cambios internos pueden explicar grandes mejoras en la resistencia del hueso a pesar de una escasa variación en la masa total.

2001

DENSITOMETRÍA DE LOS HUESOS MAXILARES: UN NUEVO SISTEMA DIAGNÓSTICO DE LA CALIDAD DEL HUESO PERIDENTAL. E.J.A. Roldán, V. Montanero, R. Capigliani, T.V. Sánchez. Gador SA, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires y Norland Medical System (USA).

Los huesos maxilares tienen la particularidad de estar influidos mecánicamente por la acción de los dientes, además de la musculatura y las hormonas osteotrópicas. Ello favorece una tasa de recambio elevada y la factibilidad de estudiar cambios metabólicos a corto plazo. Si bien la tomografía periférica (pQCT) permite el acceso al estudio densitométrico de los maxilares, la interpretación de los datos resulta compleja para el odontólogo o médico práctico. Para simplificar el informe de los resultados clínicos, el amplio rango de unidades densitométricas determinadas por el pQCT se relaciona con distintos grados de calidades anatómicas de hueso siguiendo la escala de Horner et al (1998). Se clasificaron 68 piezas cadavéricas en 4 categorías (desde grado I hueso denso hasta IV osteopenia severa). Cada pieza fue estudiada por pQCT (resolución  $0.2 \text{ mm}^3$ ; radiación  $10 \text{ mrem}$ , rango CV: 1.2-2.9). Los resultados muestran que los huesos de clase I presentan una vDMO (en  $\text{mg/cm}^3$ ) en el rango de  $444.4$ - $1003.5$ ; los de clase II de  $239.4$ - $425.1$ ; los de clase III de  $106.2$ - $387.4$  y los de clase IV de



0.0-115.3. Ningún hueso de clase I presentó valores inferiores a los 400mg/cm<sup>3</sup> y ninguno de los de clase IV superó los 200mg/cm<sup>3</sup> en congruencia con los criterios clínicos previos. Cada clase anatómica fue ajustada estadísticamente (por mayor percentilo) para definir un punto de corte. Luego se aplicó la escala graduada identificando cada clase anatómica con un color distinto (dado por el rango correspondiente de valores de DMO) sobre mediciones clínicas efectuadas en pacientes con distintas condiciones. De este modo puede fácilmente identificarse la calidad de hueso existente en una proyección maxilar determinada, las variaciones individuales y elegir una región conveniente para el seguimiento clínico del paciente.

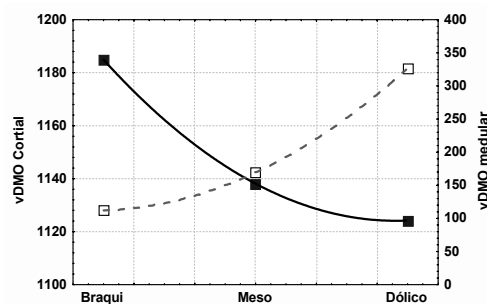
2002

DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ESPONTÁNEA (EPE) EN LA RATA. M.F. García, H.S. Moreno, R.C. Pucho. Cátedra de Endodoncia (Facultad de Odontología) y Laboratorio de Biología Ósea (Facultad de Ciencias Médicas de Rosario).

Se ha estudiado el desarrollo de la enfermedad periodontal (EPE) espontánea en una serie de 44 ratas macho de 2 a 15 semanas de edad, de línea IIM/Fm, sublínea "m". El objetivo de este trabajo fue definir un modelo experimental adecuado para estudios de terapéutica. Los animales se sacrificaron por sobreexposición al éter. Las hemimandíbulas se disecaron, descarnaron y tiñeron con azul de metileno. Se radiografiaron y se obtuvieron las imágenes correspondientes, para su evaluación con un programa de análisis de imágenes digitales. La EPE se definió en base a los siguientes criterios: a) edad de aparición de áreas de reabsorción, b) número de áreas (interproximales e interradiculares), c) tamaño de éstas, d) densidad mineral (DMO) de las áreas y su relación con la del hueso periodontal sin patología, e) medición del hueso periodontal de soporte mediante la relación de las distancias: (ápice-piso del defecto óseo)  $\times$  100 / (ápice-límite amelocementario) y f) la distancia entre el límite amelocementario y la cresta ósea alveolar (LAC-COA), medida sobre las caras libres de cada molar. Con los criterios a-d), EPE se inicia después del destete (3a. semana), llega a un máximo a la 5a.-6a. semana, permaneciendo constante hasta la 15a. semana. La DMO exhibe una disminución constante siguiendo una función exponencial negativa como consecuencia de la modelación de la mandíbula (el volumen entre la 2ª. y 15ª. semana se multiplica x9 mientras que el peso se multiplica x5). Por unidad de área de proyección la DMO del hueso periodontal sano se reduce un 80% de la DMO inicial, con una vida media de 2.9 semanas. A la 15ª. semana las áreas en reabsorción pierden el 58% del valor del hueso sano. La vida media del hueso en reabsorción es de 0.8 semanas. A la 15ª. semana las áreas de reabsorción suman el 17% del hueso periodontal total. Las variables e y f se deben emplear en el estudio de la EPE en ratas que hayan completado el proceso de erupción activa de sus molares. La distancia LAC-COA es mayor, para cada molar, en la cara lingual que en la vestibular y aumenta con la edad. En la medición del hueso periodontal de soporte se combinan tres fenómenos: a) la erupción activa que se evalúa clínica o radiográficamente y se produce entre la 2ª. y 5ª. semanas de edad; b) la erupción pasiva que ocurre fisiológicamente cuando los molares entran en oclusión y compensa la atrición provocada por la masticación, depositando cemento por aposición en sus ápices y c) la enfermedad periodontal. La magnitud del hueso periodontal de soporte (criterio e) muestra una curva bifásica para los tres molares: se observa que tanto en la cara mesial como en la distal de cada molar hay una disminución del soporte óseo entre la 3ª. y 8ª. semana y un aumento progresivo ulterior. Se concluye que las variables que miden EPE propiamente dicha son la edad de aparición, número, tamaño y DMO de los focos de reabsorción interproximales e interradiculares.

ENSAYO DE ESTUDIOS DENSITOMETRICOS MAXILARES EN TRES INDIVIDUOS CON DIFERENTE MACROARQUITECTURA MAXILAR. V. Montanero, R. Capigliani. Grupo de Osteología Maxilar (GOM- CNRO), Buenos Aires, Argentina.

Las propiedades materiales de los huesos se asocian con la exigencia mecánica regional que le imponen las cargas locales cotidianas. A su vez estas son derivadas y absorbidas en forma diferente dependiendo de las posibilidades anatómicas individuales. Las relaciones entre calidades material/arquitectura de cada sección de hueso se desarrollan sobre una curva similar en todas las especies conocidas, de modo que a mayor limitación arquitectónica tiende a desarrollarse una mayor calidad material en el tejido calcificado. A efectos de constatar si dicha ley se cumple sobre las propiedades materiales de la mandíbula humana se estudian a tres individuos sanos, adultos, sin medicación osteotrópica y dentadura conservada que respectivamente presentan un desarrollo de la cara y cráneo de tipo dólico, meso y braquicefálico. Por tomografía computada periférica (XCT 3000-D, Stratec. Pforzheim) se analiza un estimador de la calidad material ósea que es la densidad mineral volumétrica sobre una región de interés (ROI) cortical y otra trabecular. El estudio cortical se analiza en forma absoluta (umbral cero) y discriminando los voxels de alta densidad mineral (<900mg), a efectos de minimizar el efecto de voxels parciales y descartar tejido poco relevantes para la función cortical. Un ROI subyacente es posicionado sobre la región medular anterior de la mandíbula, analizando la densidad mineral absoluta. Los tres pacientes muestran valores de densidad mineral cortical dentro del rango esperado para adultos, dentados. En cambio la densidad medular se halló osteopénica (tipo IV) en el meso y braquicefálico y de tipo II en el dolicocefálico. La curva adjunta muestra una relación inversa en la proporción de tejido volumétrico presente. Esta observación permite hipotetizar que las Mandíbulas largas presenta una cortical algo más porosas y un medular más abundante. Idea que requiere su confirmación experimental.



DETERMINACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL VOLUMETRICA EN LA MANDIBULA DE UN PACIENTE CON ADENOMA HIPOFISARIO. R. Capiglioni, V. Montangero. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), Buenos Aires, Argentina.

Se presenta un caso de acromegalia, adenoma de hipófisis, paciente femenino de 48 años de edad sin signos ni síntomas de diabetes. Dado que en la literatura no existen referencias sobre la calidad material de una mandíbula agrandada por esta condición se comunican aquí los valores hallados en las determinaciones por tomografía cuantitativa de baja radiación (XCT 3000-D, Stratec, Alemania). La paciente es estudiada de acuerdo con la técnica de Capiglioni y col (1997). A partir del corte axial de la mandíbula, se toma una medida de la densidad mineral volumétrica tomada en un ROI ubicado en la cortical externa anterior, de 65,1 mm<sup>2</sup>, dando una vDMO absoluta (umbral cero) de 966,2 mg/cm<sup>3</sup> y una vDMO con umbral de 900mg de 1260,2 mg/cm<sup>3</sup>. Un ROI adyacente posicionado sobre tejido medular de 37,2mm<sup>2</sup> muestra una vDMO absoluta de 524,7 mg/cm<sup>3</sup>. La diferencia de un 31% entre el área total cortical y el área de alta densidad mineral, medida en estas condiciones no indica la existencia de una grado anormal de porosidad. El tejido medular se muestra muy compacto, de tipo I en la clasificación anatómica de calidades óseas maxilares. Puede estimarse a priori que no se detectan sitios osteopénicos ni evidencias de sufrimiento mecánico en la mandíbula de esta paciente con acromegalia que parece haber adaptado sus propiedades óseas al crecimiento anormal.

A PROPÓSITO DE UN CASO DE EXOSTOCIS MANDIBULAR EVALUDA CUANTITATIVAMENTE POR PQCT. V. Montangero, R. Capiglioni, E.J.A. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), Buenos Aires, Argentina.

Se presenta un paciente con exostocis bilateral (Torus mandibularis), una deformidad en la arquitectura de la mandíbula que podría afectar las propiedades materiales óseas en la región. Para determinar la densidad mineral in situ se efectúa un scan tomográfico axial con un equipo pQCT (XCT 3000-D, Alemania), que permite con muy baja radiación efectuar una exploración cuantitativa de la zona afectada, y los sitios adyacentes. Se analizaron un total 9 regiones óseas de interés (ROIs) ubicados dos (#1 y 2) de ellos sobre la zona afectada por la deformación, que afectada principalmente a la cortical interna de ambos lados, otros dos (# 3 y 4) ubicados en la zona posterior inmediata, otros dos (# 5 y 6) en la cortical externa inmediata, dos (# 7 y 8) en la medular adyacente a la lesión y uno más en una medular anterior alejada (# 9). El tamaño promedio de los ROIs estudiados fue de 7,67 mm<sup>2</sup>. La tabla muestra los valores hallados expresados vDMO absoluta (sin umbral de corte) en mg/cm<sup>3</sup>.

	Lesion cortical	Lesion medular	Sano ady cortical	Sano cort ext	Sano medular ant
1	1039,2	7	374,7	3	1008,4
2	1142,2	8	249,7	4	919,8
				5	1167,5
				6	1033,1
				7	1191,8
				8	1293,8
				9	449,5

Se puede estimar una densidad cortical ligeramente mayor en el tejido afectado (# 1), y en un sitio enfrentado de la cortical externa (# 5) aunque dentro del rango visto en pacientes sanos. El tejido medular adyacente es de tipo (II/III, osteopenia moderada) (# 7 y 8) en cambio el alejado es de tipo I (# 9). Dos determinaciones sobre raíces dentarias muestran la típica alta densidad de mabas piezas de 1191,8 y 1293,8mg/cm<sup>3</sup> respectivamente. El análisis por pQCT que estas condiciones tiene un coeficiente de variación del 1% en ROIs corticales muestra variaciones interindividuales que pueden atribuirse a la presencia de la deformación anatómica que afecta, según se postula, las calidades materiales. La interpretación de las variaciones medulares es más compleja al interactuar allí múltiples factores mecánicos.

EVALUACION DENSITOMETRICA DE LOS EFECTOS DEL PAMIDRONATO ORAL SOBRE EL HUESO MAXILAR DE PACIENTES CON PERIODONCIOPATIAS. V. Montangero, R. Capiglioni, E.J.A. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), y Departamento de Farmacología Clínica, Gador SA, Buenos Aires, Argentina.

Los bisfosfonatos son compuestos utilizados en diversas osteopatías médicas como la osteoporosis. Sus efectos, sin embargo han sido cuantificados en un limitado número de sitios esqueléticos. La evaluación de los huesos maxilares es de creciente interés por su particular patología regional, su relación con piezas mecánicas duras, los dientes, y por tener la mayor tasa de recambio metabólico entre todos los huesos del cuerpo humano. La disponibilidad de una técnica densitométrica cuantitativa, el sistema pQCT, permite el acceso al sitio específico de interés. Aquí se comunican los resultados preliminares del tratamiento a mediano plazo de pacientes postadores de periodonciopatías que recibieron pamidronato, un bisfosfonato de amplio margen de seguridad clínica. Se incluyeron a 16 pacientes adultos, con dentadura completa en los sitios de evaluación; de los cuales ya 6 completaron su control pos-tratamiento. El diagnóstico fue clínico y se comprobaron defectos óseos peridentales por radiología. Los pacientes fueron sometidos a raspaje, curetaje y colgajos, seguidos por la prescripción de 200mg/día de pamidronato, per os (Aminomux®) durante un período de 11-13 meses. Antes y después del tratamiento se efectuaron estudio radiológicos y de densitometría maxilar por pQCT (XCT 3000-D, Stratec. Pforzheim), un sistema de baja radiación y de 1% CV en hueso cortical y 3,5% en sitios medulares (Capiglioni R y col, 1997). Los controles clínicos demostraron la ausencia de nuevas infecciones durante ese lapso de observación. Las radiografías periapicales no mostraron cambios aparentes. En cambio la densitometría cortical (corteza externa anterior del maxilar superior), de promedio 572,9 ±64,1 mg/cm<sup>3</sup> (osteopenia) varía a 588,8 ±39,5 (+1,1%; p: n.s.), y una zona medular subyacente de 240,8 ±21,6 mg/cm<sup>3</sup> (tejido tipo III/IV) varía a 242,7 ±14,6 posttratamiento (+1,0%; p: n.s.). La preservación de la masa ósea regional en estas condiciones se considera un hallazgo positivo y justifica la ampliación del ensayo. Estudios más acabados, con pQCT, permitirán dilucidar si los efectos de pamidronato se producen sobre el tejido de mayor o de menor densidad mineral dentro del sitio estudiado, aspecto que tiene una relevancia clínica diferente. La medicación fue bien tolerada.

RESISTENCIA Y DENSIDAD MINERAL DE LOS MAXILARES DE PACIENTES CON BRUXISMO ESTUDIADOS POR pQCT. R. Capiglioni, V. Montangero, E.J.A. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar (GOM), Buenos Aires.

El bruxismo es una enfermedad psicodental, que se caracteriza por el hábito compulsivo de apretar y frotar los dientes. Con la finalidad de estudiar los efectos de estas fuerzas exageradas sobre los maxilares se estudiaron a 10 pacientes con corroboración clínica de bruxismo y con valores superiores a un periodo de silencio de 20 milisegundos varones y mujeres cuyas edades estaban comprendidas entre 18 y 60 años. Los pacientes fueron estudiados por medio de cortes tomográficos en un equipo pQCT (Stratec, XCT 3000-D). Los cortes tomográficos se realizaron por debajo del nivel de las raíces dentales determinado en el scan de exploración. Mediante el software del equipo fue discriminado el valor de densidad mineral volumétrica (vDMO) del cortical (Área media 507,9 mm<sup>2</sup>) y del trabecular (Área media 3295,0 mm<sup>2</sup>) de cada corte y se obtuvo el SSI (Stress-Strain Index), un indicador arquitectónico de la resistencia a la deformación de la sección. La tabla expresa los valores promedio cotejados con los patrones de normalidad provistos por el sistema: vDMO cortical 1429,5 ± 127,5 mg/cm<sup>3</sup> (supranormal, tejido tipo I) vDMO trabecular 105,5 ± 3,02 mg/cm<sup>3</sup> (osteopenia, tejido tipo IV) SSI polar 7993,7 ± 7057,5 mm<sup>4</sup> Conclusiones: Como puede observarse se encuentra disminuida en todo los casos la densidad del tejido trabecular (dispersión 5,6 % osteopenia) con aumento del cortical (dispersión 17,4% menor porización?, rigidez?) con disminución aparente del SSI (datos dispersos). Esto sugiere que el momento de elasticidad del hueso maxilar (y su tolerancia a cargas mecánicas) en los bruxómanos está disminuido.

ACTIVIDAD METABOLICA DE LOS MAXILARES HUMANOS DETERMINADA POR LA UTILIZACIÓN DE RADIOFARMACOS. V. Montangero, C. Alak, O. DeGrossi, E. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar (GOM) y Servicio de Medicina Nuclear, Inst. Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires.

Con la finalidad de estudiar el metabolismo óseo de los maxilares, se estudian 10 voluntarios varones y mujeres cuyas edades están comprendidas entre 30 y 50 años. Con estado de salud y equilibrio en el metabolismo esquelético. Se realizan estudios de concentración de bisfosfonatos marcados con MDP Tc<sup>99m</sup>. Todos los pacientes fueron evaluados clínica y odontológicamente por medio de rx panorámico y se cuantifico calcio iónico y fosfatasa alcalina serica. A todos se le suministro 40 microcuries del radio fármaco por Kg de peso corporal. A las tres horas se le realiza centellografía de cuerpo entero e imágenes del macizo facial, por medio de un equipo SPECT (Siemens). También fueron tomadas imágenes de ambos húmeros de cada paciente. Fueron determinadas áreas de interés (ROI) en cada maxilar, parte basal y alveolar o peridental, y tercio superior del humero. Cada área fue medida por el software del equipo expresando los valores en cuentas/pixel en la zona de actividad de la misma. Resultados: La actividad de la mandíbula fue siempre superior a la del humero (1.7 veces) arrojando valores promedio (p<0.05): Mandíbula cuentas por píxel 31.6 HUMER cuentas por píxel 18.6 En la comparación entre basal y alveolar o peridental de cada maxilar y mandíbula, se observa mayor captación del trazador en la parte alveolar. Si se toman ROIs por separado de distintos sectores en forma vertical, se observa mayor captación en las zonas dentadas comparándolas con las desdentadas (p<0.05). Alveolar cuentas por píxel 27.5 BASAL cuentas por píxel 17.8 Conclusión: este estudio corrobora la mayor actividad metabólica de la mandíbula. Se estima que la misma está dada por mayor irrigación y sometimiento a fuerzas musculares y a rápidas adaptaciones biomecánicas, sobre todo en la parte alveolar, y por otra parte se observa que no existe una uniformidad metabólica en todo el hueso, punto importante en la practica de implantes dentales.

OSTEOGÉNESIS MAXILAR POR MEDIO DE DISTRACCIÓN ÓSEA Y TERAPIA ANTIRESORTIVA, GUIADA POR PQCT. PRESENTACIÓN DE UN CASO. C. Escala, V. Montangero. Grupo de Osteología Maxilar, Buenos Aires

Una mujer de 40 años de edad, de peso corporal y estatura medios, sin antecedentes de osteoporosis, enfermedad esquelética endocrinopatía activa o terapia osteotrópica alguna, presenta una atrofia de su maxilar superior. Se le indica, por medio de una aparatología de distracción ósea, la separación de las apófisis palatinas del maxilar superior con el fin de modificar sus dimensiones a grados normales y mejorar los aspectos funcionales. El procedimiento ortodóntico - quirúrgico consiste en separar las apófisis palatinas, que componen el paladar duro, en aproximadamente un centímetro para que, por medio de la neoformación ósea, se obtenga un hueso maxilar de mayor tamaño. Se pueden luego ubicar las piezas dentarias superiores en oclusión con las inferiores. Una vez posicionado, el disyuntor se activa por medio del tornillo ad-hoc e inmediatamente se produce la separación ósea. Mediante el monitoreo por pQCT (XCT 3000-D, Stratec- Pforzheim), un sistema densitométrico, de muy baja radiación, adaptado a los huesos maxilares, se observa la evolución de este proceso de separación de la unión ósea palatina pericirugía. Luego de 90 días se repite el estudio densitométrico con el fin de comprobar la neoformación ósea por aumento de densidad volumétrica en el espacio libre. Durante este período y los 90 días posteriores de contención, la paciente recibió pamidronato oral, 200mg/día (Aminomux®, Gador SA) a efectos de limitar el edema óseo y exceso de resorción promovido por la cirugía, y de secundariamente favorecer la aposición del tejido mineral sobre el espacio librado. Los resultados pueden observarse topográficamente sobre las imágenes densitométricas, que muestran el progreso de la densidad en el sitio de interés, sin focos osteopénicos de significación. La paciente no presentó complicaciones post-operatorias ni eventos adversos a la medicación. La presentación de este caso permite sugerir una original modalidad de monitoreo y eventual terapia antiresortiva en esta indicación de la práctica odontológica.

REABSORCIÓN ÓSEA MAXILAR PERIMPLANTE DENTAL EN UN PACIENTE TRATADO CON MEMBRANAS DE COLÁGENO Y BISFOSFONATOS. V. Montangero, C. Escala. Grupo de Osteología Maxilar (GOM), Buenos Aires

Se presenta un paciente, varón de 47 años de edad, sin factores de riesgo significativos para osteoporosis, terapia hormonal concomitante, ni antecedentes de otras osteopatías endócrino-metabólicas o hematopatías, portador de un implante dental, en el que se había desarrollado un proceso infeccioso periapical,

localizado en un diente vecino al sitio del implante. Esta condición puede favorecer la osteopenia regional y arriesgar la estabilidad y funcionalidad del implante dental. Dado que el sitio de interés se encuentra ubicado en la cara palatina y que por medios radiográficos convencionales no puede ser evaluado, ni cuantificado el tamaño, ni el tipo de lesión ósea, se recurre al estudio por medio de tomografía cuantitativa maxilar por pQCT (sistema XCT 3000-D, Stratec- Pforzheim) para evaluarlo anatómico y densitométricamente). Se practicó un examen basal de la lesión y comparaciones con el estudio post quirúrgico. En el sitio afectado el procedimiento quirúrgico consistió en el relleno con membrana de colágeno (Membracel®, Laboratorios Celina, Buenos Aires) y medicación anti-resortiva, vía bucal de bisfosfonatos (Aminomux®, Gador SA, Buenos Aires), a las dosis aprobadas para prevenir osteopenias. La aceptabilidad de la membrana y de la terapia anti-resortiva fue óptima. Los resultados se observan en imágenes de los correspondientes scans tomográficos, que permiten apreciar el aumento de densidad sobre el foco óseo originado por el proceso infeccioso. La observación realizada en este paciente indica que el uso de combinaciones de membranas de relleno permitiría lograr rápida cicatrización y remineralización del foco osteopéxico, preservando la estabilidad del implante cercano. El bisfosfonato se utiliza con el propósito de evitar o retardar la resorción reactiva del relleno hasta consolidar el proceso de formación ósea. Esta forma de uso combinado de membranas y anti-resortivos debe ser, sin embargo, comprobada por los estudios clínicos formales.

**DIAGNÓSTICO DE LA OSTEÍTIS DE PAGET LOCALIZADA EN EL MAXILAR INFERIOR POR MEDIO DE LA COMBINACIÓN DE CENTELLOGRAFÍA (SPECT) Y DENSITOMETRÍA MAXILAR VOLUMÉTRICA (PQCT).** V. Montangero, C. Escala, E.J.A. Roldán, O. Degross, M.C. Alac. Grupo de Osteología Maxilar (GOM) y Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires.

La densitometría maxilar volumétrica por pQCT permite localizar topográficamente y cuantificar subregiones con distintas calidades óseas en la mandíbula o maxilar superior. El sistema es utilizado con precisión para detectar focos osteopéxicos y monitorear cambios metabólicos inducidos por modificaciones en las cargas que tanto dientes como procedimientos odontológicos afectan a esos huesos. A efectos de pronosticar la evolución de procesos mórbidos o tratamientos de esos focos osteopéxicos, se asocia el estudio con SPECT, mediante el empleo de un trazador bisfosfonato marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , para diferenciar los sitios activos (fármaco-sensibles) de los inactivos (ausencia de actividad remodelatoria). La hipótesis general de trabajo es que solo el conjunto de cambios en los sitios activos modificará la función mecánica global del hueso estudiado. El propósito de esta presentación está limitado al estudio de un caso afectado con Paget, como modelo para observar el uso combinado de los sistemas diagnósticos. Se trata de un varón de 74 años de edad y evolución crónica de su Paget, polioestótico, pero que aquí enfocamos sus lesiones maxilares. Se presenta a la consulta con una intolerancia dolorosa a la prótesis dental, además muestra una tumefacción, dura compatible con un proceso flemonoso en los bordes basales de la mandíbula. Debido al mal estado general de las piezas dentarias restantes, las radiográficas periapical y la ortopantomografía muestran imágenes poco nítidas, borrosas, que se pueden confundir con procesos apicales dentarios. El estudio de SPECT muestra la hipercaptación del radiofármaco y el sistema pQCT muestra valores de densidad ósea volumétrica disminuidos ( $\text{DMOV total} < 400 \text{ mg/cm}^3$  en promedio de las subregiones) en los lugares afectados, junto a la deformidad de la cortical maxilar por la presencia de la enfermedad de Paget. Ambos sistemas se complementan aceptablemente permitiendo focalizar sitios de distinta densidad mineral y a la vez cuantificando en ellos el grado de actividad metabólica por hipercaptación. El paciente presenta actualmente un foco muy activo y extendido y se encuentra bajo tratamiento con bisfosfonatos, a efectos de corroborar en estudios nuevos si hay un comportamiento diferencial entre sitios de distinta actividad.

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ESPONTÁNEA Y EL METABOLISMO CALCÍCO DE RATAS.** M.F. García, H. Moreno, G. Chapo, H. Abranzon, E. Roldán, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas de Rosario. Gador SA Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto del tratamiento con bisfosfonatos sobre el desarrollo de la enfermedad periodontal espontánea y el metabolismo del calcio de la rata. Ratas macho de línea IIM/FCM sublínea "m" de cinco semanas, alojadas en jaulas metabólicas, recibieron una dosis intraperitoneal semanal de olpadronato (O) o lidadronato (L) durante siete semanas (30 microgramos disueltos en 0.15 ml de solución fisiológica/100 g de peso vivo). Los controles (C) recibieron solvente. Al final del tratamiento los animales se sacrificaron y sus mandíbulas fueron procesadas para obtener las imágenes digitales de sus radiografías y posteriormente analizadas. Otros animales tratados de la misma forma fueron utilizados para estudiar el metabolismo del calcio mediante la técnica de Milhaud-Aubert. Los resultados se expresan como media de las variables  $\pm$  error standard. Enfermedad periodontal. No se observaron diferencias significativas en el número de focos de reabsorción entre C:  $5.1 \pm 0.3$  y O:  $5.3 \pm 0.7$ . Los animales tratados con L exhibieron un número menor de focos ( $4.0 \pm 0.6$ ;  $P < 0.05$ ). La superficie de proyección del total de áreas de reabsorción en las ratas del grupo L:  $0.23 \pm 0.03 \text{ mm}^2$  fue significativamente inferior ( $P < 0.01$ ) a los C:  $0.5 \pm 0.07$  y O:  $0.5 \pm 0.06$ . Las áreas en reabsorción no mostraron diferencias significativas en su densidad mineral. La densidad mineral del hueso periodontal sin patología fue significativamente más alta en el grupo tratado con bisfosfonatos; L:  $6.16 \pm 2.9 \text{ mg/mm}^2$ ; O:  $3.69 \pm 0.27$ , que en C:  $2.74 \pm 0.26$ . La densidad de los hemimaxilares secos, medida aplicando el Principio de Arquímedes fue más elevada en los animales tratados con bisfosfonatos, aunque la variancia de los datos le restó significado estadístico; C:  $1.47 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$ , O:  $1.58 \pm 0.03$  y L:  $1.61 \pm 0.06$ . Metabolismo calcíco. El balance de calcio mejoró significativamente con L:  $22.1 \pm 0.6 \text{ mg/d}$ ,  $P > 0.048$  respecto de C:  $17.7 \pm 1.7$ . La excreción de calcio fecal endógeno se redujo a la mitad con ambos bisfosfonatos; C:  $6.8 \pm 0.29$ , O:  $3.7 \pm 1.2$ , L:  $3.7 \pm 0.4$ . La absorción de calcio no se afectó por el tratamiento El compartimiento de intercambio "lento" de calcio (hueso-espacio extracelular) se redujo significativamente con ambos bisfosfonatos; C:  $53.0 \pm 0.6 \text{ mg Ca}$ , O:  $46.8 \pm 0.4$ ,  $p < 0.01$  y L:  $46.2 \pm 0.3$ ,  $P < 0.004$ . La tasa diaria de deposición de calcio en el esqueleto no fue afectada por el tratamiento. En cambio, la tasa de reabsorción

fue afectada por el tratamiento; C:8.8±1.4 mg Ca/d, O:4.6±0.3, L:5.2±1.7, aunque las diferencias no fueron significativas. En este modelo los dos bisfosfonatos redujeron la reabsorción ósea estimada por densitometría en el hueso periodontal y por el análisis del metabolismo del calcio en el esqueleto.

2004

UTILIZACION DE PAMIDRONATO ORAL (AMINOMUX®) EN PACIENTES CON PERIODONTOPATIAS. ENSAYO PRELIMINAR. V. Montangero, G. Tubert, A. Aymond, E. Roldán. GOM Grupo de Osteología Maxilar, Bs. As., Argentina. Dirección Científica, Gador S.A., Bs. As., Argentina

Objetivos: Los bisfosfonatos son compuestos utilizados en diversas osteopatías médicas como la osteoporosis, enfermedad de Paget, tumores osteolíticos, etc. Sus efectos, sin embargo, han sido cuantificados en un limitado número de sitios esqueléticos. La evaluación de los mismos en los huesos maxilares es de creciente interés por su particular patología regional, su relación con las piezas dentarias, y por tener una tasa de recambio metabólico alta (Montangero V.y col, IOF 2004). La disponibilidad de una técnica densitométrica cuantitativa, el sistema pQCT (XCT 3000D, Norland-Stratec) permite el acceso al sitio específico de interés clínico. La enfermedad periodontal es infecciosa, inflamatoria, y genera pérdida de hueso peridental. Se postula que la utilización de pamidronato en pacientes con periodontopatías permite preservar el hueso alveolar post tratamiento odontológico. Materiales y métodos: 20 pacientes adultos (rango: 30-60años de edad) que completaron su tratamiento odontológico periodontal durante 11 meses (que consistió en raspaje, curetaje y colgajos) fueron evaluados por radiología y densitometría maxilar por pQCT (XCT 3000D, Stratec, Pforzheim) y se les administró pamidronato 200 mg/día por vía oral. A las 25 semanas se repitió el estudio radiológico y el de pQCT, con un coeficiente de variación (CV) del 1%. Resultados: Los controles clínicos odontológicos demostraron la ausencia de nuevas infecciones durante este lapso de la observación. Las radiografías seriadas periapicales no demostraron cambios aparentes. La densitometría por pQCT mostró una variación de +1.1% en hueso cortical (de 573 ±64 mg/cm<sup>3</sup> a 589 ±49 mg/cm<sup>3</sup>, p: n.s.) y de +1,1% en medular (de 241 ±22 mg/cm<sup>3</sup> a 243 ±15 mg/cm<sup>3</sup>; p: n.s.) En todos los casos la medicación fue bien tolerada. Interpretación: La preservación de la masa ósea regional en estas condiciones se considera como un hallazgo positivo y justifica la continuación del ensayo con un mayor número de pacientes, y en forma controlada. Estudios más acabados permitirán dilucidar si los efectos del pamidronato se producen sobre el tejido de mayor o el de menor densidad mineral dentro de la región ósea estudiada.

## MISCELÁNEAS

1984

OBSERVACIONES EN UN GRUPO DE ALCOHÓLICOS CRÓNICOS. M. Morosano, J. Podadera. Hospital Provincial. Rosario.

Se estudió un grupo de 8 pacientes varones, alcohólicos crónicos, de 33 a 63 años de edad, con acentuada insuficiencia hepática expresada clínicamente y por hallazgos de laboratorio: hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina, hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina y de la excreción urinaria de hidroxiprolina libre (p < 0.001). Se comprobó una significativa (p < 0.001) disminución de la calcemia total, con una ligera reducción, no significativa, de la calcemia iónica. La fosfatemia y la excreción urinaria de hidroxiprolina total fueron normales como así también la relación diáfisis/metáfisis del contenido mineral del radio distal. El grado de nutrición de los pacientes estimado mediante el interrogatorio se califica como bueno. La ingesta adecuada pareciera diferenciar a estos alcohólicos de aquellos referidos en la literatura norteamericana y francesa, preservándolos de un deterioro importante de su masa ósea.

1999

DISPLASIA FIBROSA ÓSEA: EVOLUCIÓN CLÍNICA. M.S. Parisi, B. Oliveri, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas.

La displasia fibrosa ósea es una enfermedad caracterizada por la presencia de lesiones fibrosas expansivas que ocupan la médula ósea. Representa 2,5% de las enfermedades óseas y 7% de los tumores óseos benignos. Objetivos: Análisis retrospectivo de la evolución clínica de pacientes con displasia fibrosa ósea y evaluación de la respuesta al tratamiento con distintos bisfosfonatos. Métodos: Evaluación de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de displasia fibrosa. Resultados: Se estudiaron 14 pacientes con displasia fibrosa, 10 mujeres y 4 hombres, la edad promedio fue de 40±18 años (X±S.D.) rango: 14-74años. Cuatro de las formas eran monostóticas, el resto poliostóticas. La edad de diagnóstico fue significativamente menor en estas últimas 20±4.8 (X±SEM) que en las monostóticas 42.5±10.8 (X±SEM) (p<0.01). El número total de localizaciones de la enfermedad fue de 39, con la siguiente distribución: 20% en cráneo, 13% fémur, 13% húmero, 10% hueso ilíaco, 10% costillas, 8% esternón, 8% tibia, 5% radio o cúbito, 5% vértebras, 5% cintura escapular y 3% en el pie. Clínicamente, 3 de los pacientes eran asintomáticos, en los demás los síntomas predominantes fueron: dolor (57%), fractura patológica (29%), deformación (29%) y alteraciones endócrinas (28%). Laboratorio del metabolismo óseo: 8 de los pacientes presentaron alguna alteración en el momento del diagnóstico: aumento de la fosfatasa alcalina total y/o los marcadores de resorción ósea a nivel urinario (hidroxiprolina, cross-laps). Tratamiento: Cinco de los pacientes recibieron tratamiento con distintos bisfosfonatos (alendronato v.o., olpadronato v.o. o pamidronato i. v.). El efecto de la medicación produjo una mejoría clínica con respecto al dolor, disminución de los marcadores de resorción ósea, relleno radiológico de lesiones osteolíticas y aumento de la densidad mineral ósea en una

paciente seguida por densitometría. No se registraron nuevas fracturas durante la administración de los medicamentos. Conclusiones: En nuestro estudio encontramos un predominio de formas polioestóticas, las localizaciones más frecuentes fueron el cráneo y huesos largos, la principal manifestación clínica fue el dolor. Los marcadores de remodelamiento óseo no mostraron alteraciones constantes. El tratamiento con bisfosfonatos mostró efectos positivos a nivel clínico, radiológico, bioquímico y densitométrico.

**GERODERMA OSTEODISPLÁSICA (GO): PRESENTACIÓN DE UNA FAMILIA Y LA PROBABLE ASOCIACIÓN CON OSTEOPOROSIS DEL EMBARAZO B.** Oliveri, S. Di Gregorio, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hosp. de Clínicas Univ. B. Aires.

La geroderma osteodisplásica (GO) es una entidad rara caracterizada por piel atrófica y arrugada, facie típica (envejecida y triste), hipotonía muscular; hiperlaxitud ligamentaria y osteoporosis. El objetivo de la presentación es la descripción de la siguiente familia: Caso 1; Niño de 9 años nacido de un embarazo no consanguíneo. Piel arrugada, laxitud articular, y facie típica (inclinación antimongoloide de hendiduras palpebrales, hipoplasia medifacial, mejillas abultadas y caídas), hipotonía y laxitud articular. Rx: fracturas (fx) vertebrales, Densidad Mineral ósea (DMO) (Hologic QDR 1000 g/cm<sup>2</sup>): L1-L4: 0.548 (Z Score[Z]: -1.3). Cuello de fémur (CF): 0.765 (Z+0.4). Biopsia de piel: fibras elásticas fragmentadas, adelgazadas y disminuidas en número. Caso 2. Niño de 5 años hermano del caso 1 Fenotipo similar al caso 1. Rx: dos fx vertebrales. DMO L1 -L4: 0.429 g/cm<sup>2</sup> (Z -1.8). C F: 0.565 (Z -0.4). En ambos niños (1 y 2) el laboratorio mineral presentó calcemia y calciuria en el límite inferior de lo normal y crosslaps urinarios elevados, resto normal. Al examen físico: prepuberales con talla, peso y maduración normales y edad ósea concordante con la cronológica. Caso 3: Niña de 11 años hermana de los anteriores sin fenotipo de GO. Rx. columna: osteopenia leve. DMO: L1 -L4: 0.608 (Z -1.15) CF: 0.672 (Z -0.6). Caso 4: Mujer de 34 años madre de los 3 niños, sin fenotipo particular con dos fracturas de muñeca atraumáticas durante el embarazo y dolor severo de espalda luego del embarazo, Rx: fracturas vertebrales. BMD: L2/L4:0.703 (Z-3.6), CF: 0.701 (Z:-1.75) Biopsia de piel: similar al caso 1. Caso 5: Mujer de 29 años, hermana del caso 4. Fue derivada por dolor lumbar durante el embarazo. Rx fracturas vertebrales, DMO: CL 0.699(Z-3.45) CF: 0.731 (Z score-1.64). Ambas pacientes (4 y 5) presentaban laboratorio mineral dentro de rango normales y las causas de osteoporosis secundaria fueron descartadas. Conclusiones: 1) Esta enfermedad afectó a los dos niños con el fenotipo completo y osteoporosis. 2) La osteoporosis asociada al embarazo de la madre y la tía y la ligera osteopenia de la hermana podrían relacionarse con la GO. 3) Esta familia podría tener un subtipo de GO caracterizada por diferente penetración en mujeres, manifestado por disminución de la DMO y tendencia a osteoporosis sin el fenotipo de GO 4) La niña debería controlarse periódicamente para evaluar su evolución. 5) Se sugiere la medición de DMO en los parientes directos de los pacientes con GO.

2001

**SÍNDROME DE NOONAN: UNA CAUSA RARA DE OSTEOPOROSIS SEVERA SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO.** A. Willich, B. Oliveri, M. Klyver, C. Mautalén. Servicio de Endocrinología, Hospital Centro de Salud, Tucuinán, Sección Osteopatías Médicas, HosMal de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

El Síndrome de Noonan presenta características clínicas que comparte con el Síndrome de Turner tales como baja talla, cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo, ptosis, cubito valgo y linfedema y otras propias que le confieren identidad como cardiopatía predominantemente derecha, facie triangular, tórax excavado y cariotipo normal. Si bien la osteoporosis se ha descrito frecuentemente en el Síndrome de Turner, los datos de esta enfermedad en el Síndrome de Noonan son escasos. Caso: paciente de sexo masculino de 20 años con diagnóstico al nacer de S de Noonan, con antecedentes de estenosis valvular pulmonar y aórtica, criptorquidia con desarrollo puberal normal y cifoescoliosis dorsolumbar progresiva diagnosticada a los 14 años. A los 19 años se realizó densitometría con los siguientes resultados: CL: 0.675 g/cm<sup>2</sup>, z-score -3.5, Cuello femoral: 0.669 g/cm<sup>2</sup>, z-score -2.7 y radio proximal 0.496, z-score -3.8. Se inició tratamiento con alpha D3 y calcio por 8 meses agregándose posteriormente por 10 meses tratamiento con alendronato 10mg/día. Al no observarse mejoría de la densidad mineral ósea con este tratamiento, se retira toda la medicación por tres meses observándose los siguientes resultados bioquímicos: Testosterona: 5.7 ng/ml (VN: 2.8-10), FSH: 17.7(VN: 1-8) LH: 4.3(2-12)E2: no detectable, E2 Ultrasensible: 14 pg/ml, Cas: 10.2 Ps: 4.2, FAO: 76 UI/L (VN: 31-96) Cau: 83 mg/24 hs, CTX u: 773ug/mmol/creat (VN: <400) 25 (OH) D: 18 ng/ml (VN: 9-45 ng/ml), PTH: 20pg/ml (VN: 10-65). Conclusión: 1) El Síndrome de Noonan puede presentar osteoporosis severa. 2) los niveles elevados de CTX demuestran un aumento de la resorción ósea. 3) el desarrollo puberal normal, la presencia de niveles normales de testosterona, no detectables de estrógenos y elevados de FSH permiten inferir que el déficit estrogénico está involucrado en forma total o parcial en la patogenia de la osteoporosis. 4) ante estas evidencias y la falta de respuesta al alendronato se inició en este paciente tratamiento con estrógenos conjugados.

**LITOTRICIA EXTRACORPÓREA (LEC) ES EFECTIVA EN EL TRATAMIENTO DE CALCIFICACIONES DE PARTES BLANDAS REFRACTARIAS A TERAPIA CONVENCIONAL.** A. Spindler, A. Berman, E. Lucero, M. Braier. Facultad de Medicina, Hospital Padilla, Tucumán.

Una variedad de modalidades terapéuticas se han usado para tratar los depósitos de calcio en partes blandas, sin embargo, los resultados demostraron poca eficacia. Hace cuatro años comunicamos excelentes resultados en tres pacientes con tendinitis calcificada de hombro tratados con LEC. Hasta el momento, litotricia no ha sido aplicada en el tratamiento de calcificaciones de partes blandas en Enfermedades del Tejido Conectivo y no hubo otras comunicaciones en publicaciones de reumatología en cuanto a su uso en tendinitis calcificada. Objetivo: Estudiar la respuesta clínica y radiológica de LEC en el tratamiento de calcificaciones de partes blandas en Dermatomiositis Juvenil (DMJ), Esclerosis Sistemática Progresiva infantil (ESPi) y tendinitis calcificada de hombro. Material y método: Diez pacientes recibieron tratamiento con LEC. Pte N 1, diagnóstico: ESPi, 13 años de edad,

sexo masc., 3 áreas con calcificaciones (ambos talones y región prerrotuliana derecha), Pte N 2, DMJ 21, años de edad, sexo masc. calcificación en pie der. Ptes 3 a 10, diagnóstico: tendinitis calcificada del manguito rotador. sexo: 6 femenino / 2 masculino, edad x 47 años. LEC fue realizada con un generador de ondas de choque, "Dornier Lithotripter". La localización de la calcificación fue determinada en dos planos usando radioscopia con arco en C y ultrasonido bimodal (4Mhz). La frecuencia de onda fue de 4000 pulsaciones con un promedio de 100 por minuto en sesiones de 40 minutos. Todos los pacientes recibieron una sesión, excepto dos, en quienes se hizo dos sesiones. Examen clínico y radiológico se hizo a las 24 horas, 2 y 4 semanas; 1, 2, 3 y 4 años. La evaluación clínica se hizo usando una escala visual análoga, mediante el examen físico para demostrar dolor a la palpación y el grado de movilidad articular. Resultados: A 24 horas en todos los pacientes remitió dolor y recuperaron la movilidad articular. Después de 2 semanas y hasta el control de los 4 años, hubo desaparición de la calcificación radiológica en 9/10. No hubo efectos adversos. Conclusiones: Dada la buena tolerancia y la excelente respuesta clínica-radiológica, después de 4 años de seguimiento, litotricia extracorpórea surge como una nueva alternativa terapéutica en calcinosis relacionadas con enfermedades del tejido conectivo y tendinitis calcificada de hombro.

COMPROMISO ÓSEO Y VISCERAL EN UNA PACIENTE CON ANGIOMATOSIS QUÍSTICA. M. Belotti, G. Aguilar, C. Gnocchi, C. Mautalén. División Diagnóstico por Imágenes, Sección Osteopatías Médicas y 5° Cátedra de Medicina Interna Depto. de Medicina. Hospital de Clínicas. Buenos Aires.

La Angiomatosis Quística (AQ), es una rara patología de origen vascular y etiología desconocida, caracterizada por lesiones hemangiomasas y/o linfangiomasas que pueden infiltrar tejidos blandos, vísceras y huesos. En la actualidad no existe un tratamiento eficazmente establecido. Se presenta el caso de una paciente de 35 años de edad que a consecuencia de dolores inespecíficos en zona dorsolumbar se le realizaron estudios por imágenes ( Rx y TAC) que evidenciaron múltiples lesiones quísticas en pelvis, hombros, vértebras y calota craneana. La paciente se encontraba en buen estado general, los estudios de laboratorio de rutina y del metabolismo fosfocálcico así también como la densidad mineral ósea a nivel de esqueleto total estaban normales. Por las características de las imágenes se realiza el diagnóstico de AQ. Un mes después del diagnóstico presentó un cuadro de disnea progresiva y abdomen globuloso, semiológica y radiológicamente se comprobó un derrame pleural derecho y ascitis, con aspecto macroscópico y bioquímico de líquido quiloso. Durante su internación le realizaron drenaje pleural y pleurodesis química para evitar la acumulación del quilo en cavidad pleural; además de un régimen dietético enteral y parenteral hiperproteico y con ácidos grasos de cadena mediana. Evolucionó favorablemente. Discusión: la AQ o hemangiolinfangiomatosis múltiple en una entidad patológica que compromete los vasos sanguíneos y linfáticos, produciendo lesiones quísticas difusas a nivel del esqueleto axial y apendicular con afectación visceral y de tejidos blandos en el 60-70% de los casos. Cuando los elementos linfangiomasas predominan, suele manifestarse con quilotórax, quilopericardio, quiloascitis, linfedema, hepatoesplenomegalia, higroma quístico e infiltración difusa a nivel óseo. La etiología es desconocida, pero la teoría más aceptada es la del origen congénito de estas lesiones quísticas como resultado de malformaciones vasculares. Las características microscópicas de las mismas son benignas y sin potencial de malignización. El curso típico de la AQ es insidioso e incluso se ha descrito la regresión espontánea a nivel óseo, sin embargo el pronóstico se ensombrece en aquellos pacientes que presentan repercusión visceral y necesidad de intervenciones terapéuticas potencialmente peligrosas.

2002

EFFECTO DE DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO ENDOVENOSO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES CON DISPLASIA FIBROSA. M.S. Parisi, B. Oliveri, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El pamidronato endovenoso (APD ev) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con Displasia Fibrosa (DF). Disminuye el dolor, los marcadores de remodelamiento óseo y en algunos casos se ha reportado mejoría radiológica de las lesiones. El objetivo de este estudio ha sido evaluar el efecto del tratamiento con APD ev sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO) de las lesiones de DF. Diez pacientes con DF, 7 mujeres y 3 hombres (edad promedio: 32 años) recibieron 2 años de tratamiento con APD ev (60mg/día durante 3 días consecutivos, administrados cada 6 meses). Trimestralmente se evaluaron los síntomas clínicos y los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo: fosfatasa alcalina ósea (FAO) sérica y cross laps (CTX) urinario. Anualmente se estudió la DMO del esqueleto total (ET) y se efectuaron radiografías de las lesiones. La DMO de los huesos con DF fue comparada con la del hueso contralateral sano utilizando el programa de regiones de interés (ROI ANALYSIS) de la densitometría del ET. En controles sanos apareados por sexo y edad se realizó el mismo estudio de la DMO, comparando izquierda versus derecha. Basalmente se observó que la DMO de los huesos con DF era en promedio 11.2% menor que los huesos sanos contralaterales a las lesiones. En los sujetos sanos, la diferencia promedio de DMO entre lado derecho e izquierdo fue significativamente menor a la observada en los pacientes: 0.7% (p<0.02). La administración de APD ev produjo una importante disminución del dolor en la mayoría de los pacientes. Los niveles de los marcadores de remodelamiento óseo disminuyeron. La DMO del ET aumentó 2.7% promedio al año (p<0.05) y 4.4% a los 2 años (p<0.05). Considerando los huesos con DF (ROI) la DMO aumentó en promedio un 3.8% al año y 8.2% a los 2 años comparado con un promedio de +0.3% y -2.9% en los huesos sanos contralaterales al año y a los dos años respectivamente. La diferencia promedio en la DMO entre los huesos con DF y los huesos sanos contralaterales se redujo significativamente con el tratamiento de -11.2% a -8.4% al año y a -2.6% luego de 2 años (p<0.02). No se observaron cambios radiológicos en ninguna de las lesiones. CONCLUSIONES: 1-Los huesos con lesiones de DF tienen una DMO disminuida comparada con el hueso sano contralateral. 2-El APD ev produjo disminución del remodelamiento óseo, un aumento de la DMO del ET y específicamente de la DMO de los huesos afectados por la enfermedad. 3-El seguimiento densitométrico específico de los huesos afectados mostró ser útil para evaluar la eficacia del tratamiento y ser sensible en detectar más tempranamente cambios a nivel de las lesiones que la radiología convencional.

ASOCIACION ENTRE EL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE VITAMINA D, LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL FENOTIPO EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER. A. Pérez, L. Silvano, M. Moore, L. Muñoz, M. Binci, G. Sobrero, E. Pretel, A. Boyanovsky, V. Centeno, V. Elías, M.R. Ulla, M. Miras, N. Tolosa de Talamoni. Hospital de Niños, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Se ha descrito un número de anomalías esqueléticas características en el Síndrome de Turner (ST), entre las cuales se incluye la osteopenia asintomática. No se conoce aún si la formación ósea disminuida refleja un defecto intrínseco del hueso debido a la pérdida de material del cromosoma "X", o si está relacionada con anomalías hormonales o una combinación de ambos. El objetivo de este trabajo fue determinar el genotipo del receptor de vitamina D (VDR) y del receptor de estrógeno (ER) en pacientes con ST, en relación con su cariotipo, fenotipo y diferentes variables asociadas al metabolismo fosfocálcico. Sujetos y Métodos: Se aisló ADN de sangre entera de 41 pacientes con ST (edad cronológica media:  $15.1 \pm 5.8$  años; rango: 5.9–26.7). Se determinaron los genotipos de VDR y ER mediante el uso de enzimas de restricción: Bsm I (VDR) y Xba I (ER) Pvu II (ER). Se midió calcio, fósforo, PTH-molécula intacta,  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , osteocalcina N-Mid y beta-Crosslaps (ECLIA). El cariotipo fue efectuado con técnicas de bandeado cromosómico. La densidad mineral ósea (DMO) se analizó en fémur y columna lumbar, por absorción de rayos X de energía dual. Los análisis estadísticos empleados incluyeron el test de Student, análisis de varianza y prueba de Chi-cuadrado. Resultados: 30 pacientes (73,2%) presentaron cariotipo 45,X y el resto diferentes mosaicismos. La distribución de los genotipos fue BB 12,2 %, Bb 73,2 % y bb 14,6 % (Bsm I); PP 7,3 %, Pp 53,7 %, pp 39,3 % (Pvu II) y XX 9,8 %, Xx 41,5 %, xx 48,8 % (Xba I). El genotipo bb fue significativamente más frecuente en pacientes con fenotipo severo respecto a las formas moderadas (33,3 % vs 3,8 %;  $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ ). El score Z de la DMO femoral mostró una variación significativa en relación con los genotipos VDR (ANVA,  $P < 0,05$ ). No se demostró asociación entre genotipos ER con la DMO ni tampoco entre genotipos VDR y ER con los cariotipos. Los parámetros bioquímicos no mostraron diferencias en relación con el cariotipo y el genotipo. Conclusiones: Los resultados indican una asociación significativa entre el genotipo de VDR con el fenotipo y la DMO femoral en pacientes con ST. Los pacientes con el genotipo bb tienen más baja DMO y fenotipo severo.

OSTEOSINTESIS MINIMAMENTE INVASIVA CON PLACA PERCUTANEA. D. Bercic, P. Maggi, M. Silva, G. Vymazal. Instituto dupuytren, Buenos Aires.

El tratamiento de las fracturas de tibia ha pasado por una amplia variedad de métodos, que incluye; la fijación interna, osteosíntesis de estabilidad absoluta, con placa y/o tornillos, y la utilización de clavos endomedulares. Los conceptos brindados por la AO/ASIF, que ponían énfasis en el tratamiento quirúrgico de las fracturas en los aspectos mecánicos de la fijación y la estabilidad absoluta de todos los fragmentos han cambiado. Las nuevas técnicas desarrolladas basadas en la reducción indirecta mediante la utilización de procedimientos mínimamente invasivos pone de manifiesto la importancia de los factores biológicos sobre los mecánicos. Se presenta una evaluación de los resultados obtenidos en 15 pacientes operados por fractura de pierna con técnica MIPPO. Se logró consolidación de la fractura en todos los casos analizados luego del procedimiento inicial, observándose callo secundario o perióstico. El promedio de tiempo de consolidación fue de 17.1 semanas. Se observó, además, consolidación más rápida cuando se utilizaron placas L.C.-D.C.P. El uso de la técnica mínimamente invasiva en el tratamiento de las fracturas de tibia se asocia a un alto índice de buenos resultados, con bajo porcentaje de complicaciones, siempre que se respeten las indicaciones precisas para este método. Se permite la movilización del miembro y del paciente en forma precoz. Aun cuando las indicaciones son diferentes para el uso del enclavado endomedular fresado y para la técnica M.I.P.P.O, no hemos encontrado diferencia en el tiempo de consolidación entre uno y otro método.

APLICACION DE INGENIERIA DE TEJIDOS EN LA REPARACION UN DEFECTO OSEO DE TAMAÑO CRITICO EN FALANGE. M.A. Da Silva Minas, A.G. Cole, M.B. Guglielmotti. Hosp. Municipal Julio Méndez , Ortopedia y Traumatología. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, UBA.

El tratamiento de las pérdidas óseas en la cirugía reconstructiva ha incorporado como aspecto fundamental, una nueva especialidad que se denomina Ingeniería de Tejidos. Uno de los elementos críticos de esta especialidad es la habilidad para imitar la matriz extracelular (ME) que normalmente sirve para organizar células en tejidos. La ME puede modular el crecimiento y la morfogénesis a través de su capacidad de sostén, almacenamiento y eventual liberación de factores de crecimiento y citoquinas. Las plaquetas son conocidas por su rol importante en la reparación y remodelación de tejidos. La posibilidad de utilizar propiedades en el sitio donde se requiere regenerar hueso para el aporte de material sintético o biológico optimizando la regeneración ósea, es a través de la utilización de factores de crecimiento autólogos (FCA). El colágeno como biomaterial ha sido utilizado en medicina y odontología por su probada biocompatibilidad y capacidad de promover la capacidad de curación de los tejidos. Las membranas de colágeno han sido utilizadas tanto en regeneración tisular y ósea, no así los gránulos de colágeno como sustituto óseo. Si bien existe en la bibliografía un estudio experimental en ratas donde se observó promoción de la regeneración ósea (Gorustovich et al Acta Odont Latinoam 2004;17(1-2):9-13)

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico donde utilizamos como alternativa al tratamiento convencional en regeneración ósea, hueso autólogo medular asociado a gránulos de colágeno bovino estéril vehiculado en FCA como sustituto óseo en un caso de pérdida ósea de articulación interfalángica proximal que no pudo ser resuelta por osteosíntesis debido a la multi- fragmentación de la misma. Paciente, masculino de 40 años de edad, presentaba secuela de traumatismo grave de dedo índice de mano izquierda de dos meses de



evolución. Presentando pérdida parcial de la articulación interfalángica proximal y fractura de cuello y diáfisis de falange uno, con esbozo de consolidación viciosa y acortamiento del dedo en aproximadamente 2,5 cm, estabilizados con una osteodesis. Para la obtención de los factores de crecimiento autólogos se utilizó PRGF System, seguidamente lo mezclamos con 0.5 g de hueso autólogo medular obtenidos de la región olecraneana homolateral y 0.5 g de gránulos de colágeno estéril bovino de  $80\pm 10\mu\text{m}$  (Membracel G, Lab. Celina, Bs. As., Arg.), obteniendo un injerto compactado, de fácil manipulación, que se utilizó inmediatamente para rellenar el defecto óseo. Quirúrgicamente se expuso el defecto, se estabilizó con una placa de acero quirúrgico, observándose un defecto crítico a rellenar de aproximadamente 2,5 cm. de longitud entre ambos cabos fracturarios. Se rellenó el defecto con la preparación descrita, y cierre del colgajo con surget nylon 4-0. En tiempo cero, una radioscopia muestra una imagen radiolúcida en el área del relleno. El seguimiento radiográfico a los 40 días del postoperatorio mostró una imagen radioopaca a nivel proximal y distal de los cabos óseos con trama y densidad compatible con tejido óseo y a los 120 días se observó tejido óseo ocupando prácticamente la totalidad de la brecha, detectándose llamativamente la reconstrucción de la superficie articular. Hemos utilizado entonces, para el tratamiento de un defecto de tamaño crítico, la aplicación de Ingeniería de tejidos para optimizar la regeneración ósea con una combinación de hueso autólogo medular y gránulos de colágeno bovino, vehiculizado en PRGF, terapéutica no descrita hasta el presente para este tipo de pérdida ósea.

REGENERACIÓN ÓSEA POST TUMORECTOMÍA DE NEOPLASIAS ÓSEA BENIGNAS. M.A. Da Silva Minas, A.G. Cole, E. Santini Araujo, M.B. Guglielmotti. Hosp. Municipal Julio Méndez, Ortopedia y Traumatología. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Las neoplasias óseas benignas tratadas quirúrgicamente, que requieren de un sustituto óseo, frecuentemente son tratadas con hueso autólogo. Debido a la morbilidad asociada a la toma del injerto, que según refiere la bibliografía menciona hasta un 25%, existe un interés creciente por los sustitutos óseos para el tratamiento de las neoplasias óseas benignas. El objetivo de este trabajo es presentar una alternativa de relleno óseo post tumorectomía del encondroma de primera falange de segundo dedo de pie con gránulos de colágeno bovino. El colágeno como biomaterial ha sido utilizado en el área biomédica por su probada biocompatibilidad y capacidad de promover la reparación de los tejidos. Si bien existe en la bibliografía un estudio experimental en ratas donde se observó la promoción de la regeneración ósea con gránulos de colágeno bovino (Gorustovich et. al. Acta Odontol Latinoam. 2004; 17(1-2): 9-13), hasta el presente no se ha reportado su uso clínico. Paciente de sexo femenino de 24 años que presenta encondroma de primera falange de segundo dedo del pie derecho. El mismo abarca el tercio medio distal de dicha falange con corticales adelgazadas y sin solución de continuidad. Clínicamente presenta dolor a la bipedestación. Se decide realizar tratamiento electivo para este tipo de tumor que consiste en realizar una ventana ósea respetando su vascularización, curetaje hasta hueso sangrante y posterior relleno. Debido al volumen de la lodge quirúrgica a reparar, se decide rellenar el defecto remanente con 1 g de gránulos colágeno bovino estéril de  $80\pm 10\mu\text{m}$  (Membracel, Lab. Celina, Bs. As, Arg.), previo consentimiento escrito por la paciente, vehiculizado con sangre y luego se procede a cierre por planos. El estudio radiológico post operatorio inmediato evidenció una imagen radiolúcida. La paciente pudo deambular a partir de los siete días luego de la cirugía. Al mes se observó una imagen radiopaca compatible con formación de trabéculas óseas. A los 90 días se observó restitución ad-integrum de la falange con engrosamiento de las corticales. Actualmente, luego de ocho meses del postoperatorio no se han observado complicaciones (fracturas, ni recidiva). El tratamiento de las neoplasias benignas con este relleno como sustituto óseo podría considerarse una alternativa al hueso autólogo.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: BIOPSIA ÓSEA E HISTOMORFOMETRÍA

[Volver a índice](#)

1996

HISTOMORFOMETRÍA FEMORAL EN RATONES SELECCIONADOS POR CONFORMACIÓN CORPORAL. D. Mana, E. Roggero, R. Di Masso, M.T. Font, L. Hinrichsen, Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas. UNR

El esqueleto de los roedores es fuente de considerable variancia genética, y por ello es posible obtener, por selección, modelos animales que permitan definir experimentalmente los mecanismos genéticos involucrados en su regulación. En este trabajo analizamos algunas variables histomorfológicas del fémur de ratón púber, en los genotipos obtenidos por selección divergente por conformación corporal a favor (CBI+, CBI-) o en contra (CBI/L, CBI/C) de la correlación fenotípica entre peso corporal y longitud caudal. Seis machos y 6 hembras de las cuatro líneas de selección y de la línea testigo no seleccionada (CBI) se sacrificaron a los 42 días de edad. Se extrajo el fémur izquierdo, se midió su longitud con un calibre, se fijó y decalcificó con Bouin y se incluyó en parafina. Se prepararon cortes transversales de la zona media de la diáfisis y cortes sagitales de la epífisis del trocánter mayor, y se colorearon con H&E. Con un analizador de imágenes se midieron la altura del cartilago de crecimiento, y las áreas total y medular de la diáfisis de cada fémur. Se calcularon la altura relativa de la placa epifisiaria (ARPE) (longitud de la placa por unidad de longitud del fémur) y el índice de espesor cortical (IEC) (área cortical por unidad de área de la diáfisis), que estiman la capacidad de crecimiento y la densidad ósea, respectivamente. Los datos se evaluaron con un análisis de la variancia a dos criterios de clasificación. Las líneas difirieron significativamente en largo femoral ( $p < 0.001$ ), una variable no seleccionada pero estrechamente asociada al criterio selectivo. Los genotipos CBI+ ( $\pm$ ES) ( $14.6\pm 0.1$  mm), /L ( $14.6\pm 0.1$ ) y /C ( $14.1\pm 0.1$ ) tuvieron fémures más largos que CBI ( $13.4\pm 0.1$ ) mientras que los de CBI- ( $13.0\pm 0.1$ ) fueron más cortos. El análisis de ARPE mostró efectos significativos de genotipo ( $p < 0.001$ ). CBI+ ( $0.45\pm 0.03$ ) y CBI- ( $0.19\pm 0.02$ ) se diferenciaron entre sí y de CBI ( $0.30\pm 0.03$ );

/L (0.26±0.03) y /C (0.25±0.03) tuvieron ARPE similares a los de la línea testigo y no difirieron significativamente de CBi-, IEC fue significativamente más pequeño en /L (37.4±2.9) que en /C (54.8±2.4), CBi (53.6±4.0), CBi+ (51.7±2.9) y CBi- (47.2±2.8) (p<0.001). En general, no se observaron diferencias significativas entre sexos en las variables histomorfométricas estudiadas. Los animales seleccionados para ser armónicamente grandes (CBi+) o pequeños (CBi-) modificaron su capacidad de crecimiento pero no la masa femoral corregida por tamaño (IEC). Por el contrario, los ratones de la selección antagónica variaron la densidad ósea, probablemente como resultado de una demanda biomecánica diferente, ya que el esqueleto de /L, de peso corporal bajo, debe sustentar una biomasa comparativamente pequeña. Un modelo animal de estas características será útil para el estudio de los loci involucrados en la regulación de la masa ósea.

2000

DETECCIÓN DE LA FOSFATASA ÁCIDA TARTRATO RESISTENTE (TRAP) EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA RENAL Y ENFERMEDAD PERIODONTAL. P.M. Mandalunis, T. Steimetz, L. Castiglione, A.M. Ubios. Cátedra de Histología y Embriología y Cátedra de Anatomía Patológica, F.O.U.B.A. Y LANAIS-MEF-CONICET-CNEA. Buenos Aires, Argentina

La fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) es un marcador histoquímico de la actividad osteoclástica. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar dicha enzima en un modelo experimental de insuficiencia renal y enfermedad periodontal. Para este estudio se han utilizado 20 ratas Wistar las cuales fueron divididas en 4 grupos: 1) Grupo experimental con insuficiencia renal y enfermedad periodontal, 2) Grupo control de la insuficiencia renal, 3) Grupo control de la enfermedad periodontal, 4) Grupo control absoluto. La insuficiencia renal se indujo mediante nefrectomía parcial del riñón derecho y nefrectomía total del riñón izquierdo. A los 21 días de insuficiencia se indujo enfermedad periodontal mediante la colocación de ligadura de hilo de algodón a nivel del cuello dentario del 1er. molar inferior durante 72 horas. Los animales de todos los grupos fueron sacrificados el día 30 de experiencia. Se extrajeron los maxilares inferiores los cuales fueron fijados en formol buffer para su posterior descalcificación en EDTA e inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes orientados en sentido mesio-distal. Los cortes fueron coloreados con hematoxilina y eosina y TRAP. En estudios histomorfométricos llevados a cabo en un trabajo previo ha sido demostrado que frente a un cuadro de insuficiencia renal, la reabsorción producida por la enfermedad periodontal es potenciada provocando una mayor pérdida ósea. Los resultados de este trabajo revelan que dicha pérdida ósea no está sólo relacionada con un mayor número de osteoclastos sino también con un aumento en la actividad de TRAP.

BIOPSIA ÓSEA NO DECALCIFICADA PARA ESTUDIOS METABÓLICOS. T. Steimetz, E.H. Santini Araujo, R.L. Cabrini. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, U.B.A. y LANAIS-MEF-CONICET, Dep de Radiobiología, C.N.E.A. Buenos Aires, Argentina

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el tema de la biopsia ósea no decalcificada, en el Servicio de Estudios Óseos Metabólicos, perteneciente a LANAIS-MEF-CONICET. Este tipo de estudio se realiza con un procesamiento especial en el cual el espécimen óseo, obtenido mediante biopsia con trocar de cresta iliaca no se decalcifica. Para la obtención de cortes histológicos delgados, el cilindro óseo de punción se incluye en metacrilato de metilo y se realizan utilizando un micrótopo para metalografía (Polycut) en el Tandar, Comisión Nacional de Energía Atómica. Estos cortes de aproximadamente 10 micrones se tiñen con coloración tricrómica (Goldner o Masson modificado), para su diagnóstico y su análisis histomorfométrico. Para la evaluación histomorfométrica dinámica, se administra previamente tetraciclinas por vía oral a los pacientes con un esquema ad hoc y se utiliza un microscopio con fuente de luz ultravioleta. Este tipo de metodología permite además la detección en el tejido óseo de elementos como el aluminio y el hierro, y su cuantificación. Presentamos aquí la serie de estudios realizados en un período de tres años (1997-1999). Se estudió un total de 135 biopsias (31 en 1997, 36 en 1998, 68 en 1999). La mayor población de pacientes estudiados correspondía a insuficientes renales crónicos en hemodiálisis de mantenimiento. Las lesiones óseas observadas fueron: osteítis fibrosa (85%), hiperosteoidosis (96%), osteoesclerosis (13%), Osteopenia (12%). Depósito de aluminio se detectó en un total de 9% de los pacientes y de hierro en el 54%. Estos resultados indican que en una alta proporción de este tipo de estudios óseos se observan importantes lesiones óseas y las mismas posibilitan detectar elementos de interés y relevancia clínica.

2002

HISTOMORFOMETRIA ESTATICA Y DINAMICA EN HUESOS LARGOS DE ANIMALES EXPERIMENTALES SOMETIDOS A INTOXICACION ORAL CON CARBONATO DE LITIO. N.D. Escudero, A. Barata, P.M. Mandalunis. Cát de Histología, Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.

Objetivo: El carbonato de litio es el fármaco de elección para el tratamiento de trastornos afectivos bipolares. El litio es un metal alcalino que se distribuye en forma no uniforme por todo el agua corporal. La vía de administración más utilizada en tratamientos a largo plazo es la vía oral. Los efectos de la toxicidad del carbonato de litio sobre el metabolismo óseo han sido estudiadas en pacientes tratados con la droga mediante evaluaciones bioquímicas, observándose aumento de la PTH y del calcio sérico. En estudios *in vitro* se demostró que el litio tienen efectos inhibitorios sobre la acción de la 1,25(OH)2D3. Dado que no hay datos de estudios experimentales *in vivo* sobre la biología ósea, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar la remodelación ósea mediante histomorfometría estática y dinámica en tibias y fémures de ratas Wistar sometidas a la intoxicación oral con carbonato de litio. Materiales y métodos: Se utilizaron 12 ratas Wistar macho de 200 gr de peso las cuales fueron divididas en dos grupos, un grupo experimental (n=7) que recibió carbonato de litio por vía oral en una dosis de 50 mg/kg de peso durante 76 días, y un grupo sham (n=5). Para evaluar la dinámica ósea mediante marcadores fluorescentes de la mineralización a los animales de ambos grupos se les inyectó exitetraciclina (50 mg/kg) y

democlociclina (20 mg/kg) los días 60 y 74 de experiencia. Los animales fueron sacrificados el día 76 de experiencia, se les extrajeron las tibias y fémures, las cuales fueron fijadas en formol buffer. Las tibias se descalcificaron en EDTA para su posterior inclusión en parafina y obtención de cortes longitudinales, los cuales se utilizaron para la evaluación de la histomorfometría estática. Los fémures fueron procesados sin descalcificar mediante la técnica de inclusión en metacrilato de metilo, se realizaron cortes transversales de diáfisis los cuales fueron observados bajo microscopía de fluorescencia para evaluar la dinámica ósea. Los parámetros histomorfométricos evaluados en las tibias fueron: volumen óseo, superficies en formación, superficies con reabsorción activa e inactiva, superficies en reposo y número de osteoclastos. Los parámetros dinámicos evaluados en los cortes de fémures fueron: superficies con simple marcación y superficies con doble marcación. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente. Resultados: Los resultados obtenidos no mostraron cambios en los parámetros estáticos determinados, si bien se encontró una disminución en la formación ósea en el grupo experimental, esta no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, los parámetros relacionados con la histomorfometría dinámica, mostraron ausencia de doble marcación y disminución de simples marcaciones en los animales tratados en relación con el grupo sham, lo cual indicaría una marcada disminución en la mineralización ósea. Conclusión: Los datos obtenidos en este modelo experimental sugieren que la intoxicación con carbonato de litio disminuye la mineralización ósea; este hecho podría estar asociado con una inhibición sobre la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y debería tenerse en cuenta en la evaluación de la biología del tejido óseo en aquellos pacientes tratados con carbonato de litio.

**ASPECTOS RADIOGRAFICOS DEL HUESO DE CRESTA ILIACA. IMPLICANCIA EN BIOPSIAS OSEAS METABOLICAS. ESTUDIO PRELIMINAR.** L.A. García, E.H. Santini Araujo, M.L. Paparella, D. Brandizzi, R.L. Cabrini. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires y División de Patología, Departamento de Radiobiología, Comisión Nacional de Energía Atómica.

Objetivos: Estudiar los valores obtenidos de la imagen radiográfica y sus características en las muestras de crestas ilíacas de individuos sin patologías demostrables. Materiales y métodos: Se obtuvieron 50 muestras de crestas ilíacas, correspondiente al sector de la espina ilíaca ántero-superior. La muestra, de forma triangular, tiene 5 cm. de longitud en el eje mayor. De cada muestra se seccionaron dos fragmentos, perpendiculares a la espina ilíaca, de 0.5 cm. de ancho por 3 cm. de longitud. Se seleccionó uno de ellos para estudio radiográfico; la imagen radiográfica se digitalizó mediante un CCD y sobre esta se realizó el análisis densitométrico mediante un analizador de imágenes. Resultados: El estudio densitométrico de los rayos X se realizó en cada una de las muestras, comparando el volumen de la cresta ilíaca, su densidad radiográfica y la edad. Se obtuvo una correlación positiva entre: el valor del pico máximo con el área de la muestra estudiada ( $p < 0.0001$ ), y el ancho de la muestra con la edad; la correlación fue negativa cuando se comparó la edad con el área de la muestra, y la densidad con la edad. Conclusión: Existe una relación inversamente proporcional entre el volumen de la cresta ilíaca y su densidad radiográfica con respecto a la edad. Posteriormente, se completará este estudio con análisis complementarios de morfometría, porosimetría y evaluación del contenido de calcio.

## DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO)

[Volver a índice](#)

1984

¿ES INDISPENSABLE UN MÉTODO EXACTO Y PRECISO PARA LA MEDICIÓN DEL CONTENIDO MINERAL DEL HUESO O ES SUFICIENTE QUE TAN SOLO SEA PRECISO? R.C. Puche, J. D'Aloisio, O. Pellegrini, M.H. Pérez, S. Papucci Herrera. Departamento de Ciencias Fisiológicas y Departamento de Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

La medición de la densidad mineral de la región distal del radio por medio de la atenuación de un haz monocromático de radiación ionizante es una técnica de excelente exactitud (2%) y precisión (menos de 1% de diferencia entre mediciones reiteradas del standard). La población en la que se aplica esta técnica tiene una gran variancia en los valores de contenido mineral óseo porque, aún después de segregar la influencia del sexo y la edad, dicho parámetro está condicionado por factores genéticos (Smith, D. M. y col., Genetic factors in determining bone mass, J. Clin. Invest. 52: 2800, 1973), el grado de actividad física (Smith F. L. y col., Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women, Med. & Sci. Sports and Exercise 13: 60, 1981) y la historia nutricional de cada persona. Como consecuencia de ello, la superposición de los valores entre sujetos normales y pacientes con fracturas vertebrales es tan importante, que la técnica tiene para un paciente aislado, escaso valor diagnóstico (Smith D.M. y col., In vivo measurements of bone mass, JAMA 219: 325, 1972). En todas las publicaciones referentes al contenido mineral óseo en función de la edad, el 20% de las mujeres normales de 20 – 29 años (que forman el subgrupo de sujetos con valores normales bajos) tienen valores de contenido mineral que coinciden con el subgrupo de normales altos (también un 20%) de mujeres de 70 – 79 años. La técnica de densitometría radiográfica, otra de las seis técnicas recomendadas para evaluar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis (Guidelines for the clinical evaluation of drugs used in the treatment of osteoporosis, US Dept. Health, Education & Welfare, 1977) tiene excelente precisión (3% de variación entre dos determinaciones de la misma persona). Por ello, además de ser una técnica útil para el control del éxito del tratamiento (cada persona es testigo de sí misma) sirve para evaluar la relación entre el contenido mineral del hueso trabecular y el compacto y diferenciar así entre osteoporosis idiopática y metabólica (Hahn T.J. y col., Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 39: 274, 1974) y para

identificar pacientes rápidamente perdedores de masa ósea (Johnston C.C. y col., Age related bone loss. Osteoporosis II (Barzel U., ed. Grune & Stratton, N. Y. 91-100 (1978). La densitometría radiográfica es una técnica adecuadamente precisa que suministra información objetiva de utilidad para el diagnóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento de la osteoporosis.

DENSITOMETRÍA VERTEBRAL Y PERIFÉRICA EN OSTEOPOROSIS CLIMATÉRICA Y/O SENIL. G.A. Fromm, J. F. Roca, G. López, C.A. Mautalén. Servicios de Endocrinología y de Diagnóstico por Imágenes, Hosl Italiano y Centro de Osteopatías Médicas y Litiasis Renal, Buenos Aires.

Se investigó la concentración mineral ósea (CMO) en el tejido esponjoso (vertebral) y periférico o cortical (junción entre los 2/3 superiores con el 1/3 inferior del radio), en 22 mujeres afectadas de osteoporosis climática y/o senil. Como el grupo etario de 40 a 49 años sólo estaba compuesto de 2 pacientes de 47 y 49 años respectivamente, fueron incorporadas al grupo de 50 a 59 años, constituyendo un grupo de 47 a 59 años de 10 pacientes. Los grupos de 60 a 69 y de 70 a 79 años estaban integrados, cada uno por seis pacientes. La densitometría vertebral se efectuó con un equipo de tomografía computada (TC) de 3° generación, a nivel de la primera y segunda lumbares. La densitometría periférica se determinó con el método de absorción de haz único de fotones con el equipo Lunnar. La CMO en la densitometría vertebral fue expresada en  $\text{mg}/\text{cm}^3$  y en la densitometría cortical en  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . En promedio  $\pm 1$  DS de CMO vertebral en los grupos de 47 – 59, 60 – 69 y 70 – 79 años fue, respectivamente, de  $105,79 \pm 33,9$ ,  $73,53 \pm 13,5$  y  $74,24 \pm 18,9$ , implicando una diferencia significativa ( $p < 0,05$  del primer grupo respecto de los restantes). El promedio de CMO periférica de los tres grupos señalados fue respectivamente de  $624,5 \pm 79,4$ ,  $570,3 \pm 90,8$  y  $529,3 \pm 56,1$ , diferencias no significativas. La correlación de CMO vertebral respecto de los grupos de 47 – 59 y de 60 – 69 años respecto de los correspondientes testigos fue 0,742 y 0,772. La correlación de CMO periférica entre los grupos de 47- 59, 60 – 69 y 70 – 79 años, respecto de los correspondientes testigos fue de 0,902, 0,948 y 0,973. Estas constancias sugieren que la CMO vertebral representa en la osteoporosis, un índice más sensible de desmineralización que la CMO periférica. El cociente del CMO vertebral respecto del periférico, en los grupos de 47 – 59, 60 – 69 y 70 – 79 años fue respectivamente de  $0,168 \pm 0,043$ ,  $0,133 \pm 0,039$  y  $0,144 \pm 0,051$ , diferencias no significativas. La correlación del tejido adiposo, valorada con el cociente peso/ cuadrado de la talla ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), respecto de la CMO vertebral, sólo fue discretamente positiva ( $r = 0,47$ ) en el grupo de 70 – 79 años. La casuística debe ser ampliada para la debida valoración de los objetivos propuestos. Se considera que la densitometría vertebral es un índice sensible de desmineralización y es importante para la valoración periódica de la respuesta al tratamiento instituido.

1986

CRITERIO DE NORMALIDAD PARA LA EVALUACIÓN DE PACIENTES OSTEOPORÓTICAS MEDIANTE LA COMPLEMENTACIÓN DE DOS TÉCNICAS CUANTITATIVAS. M. Morosano, J.C. Podadera, A. Sánchez, R. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, U. N. Rosario y Servicio de Radiología del Hospital Provincial de Rosario.

El objetivo de este trabajo es investigar la posibilidad de definir criterios de normalidad en la evaluación de pacientes osteoporóticas complementando la densidad ósea del radio distal con la evaluación cuantitativa del acunamiento de los cuerpos vertebrales. Se han investigado quince pacientes, postmenopáusicas, sin enfermedades intercurrentes, de 45 a 75 años de edad. A todas ellas se les midió la densidad mineral del radio distal (epífisis y diáfisis) por fotodensitometría radiográfica y se midió el ángulo de acunamiento de las vértebras D4 a D12 sobre una radiografía de columna dorsal, de perfil, obteniéndose su promedio. Se excluyeron las pacientes con escoliosis severa. La densidad ósea de la diáfisis distal del radio se halló significativa e inversamente correlacionada con el promedio de los ángulos de acunamiento ( $r = -0,910$ ,  $p < 0,001$ ). La epífisis distal del radio arrojó la misma relación, pero con mayor variancia ( $r = -0,480$ ). La densidad ósea es una variable reversible, no así el acunamiento vertebral. La primera medida sirve para evaluar el estado del paciente o la eficacia del tratamiento, la segunda determina el grado de deterioro de la columna dorsal. En base a los resultados obtenidos hasta la fecha, una densidad ósea de la diáfisis distal del radio, superior a  $0,670 \text{ mg}/\text{cm}/\text{cm}$  junto con un promedio de acunamiento inferior a 4 grados definirían los límites de la población normal.

1990

DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS EN TRATAMIENTO INHIBITORIO CON HORMONA TIROIDEA (HT). H. Salerni, S. Belli, N. Pacenza, F. Fogiel, P. Knoblovits, M.C. Calabrese, A. Guitelman. División Endocrinología-Hospital Durand. Buenos Aires.

En bien sabido que el exceso endógeno o exógeno de HT promueve una osteoporosis secundaria. Estudios más recientes sugieren que la terapia con HT va acompañada de una pérdida de masa ósea tanto a nivel cortical como trabecular. En este estudio retrospectivo se evaluó a través de la DMO el impacto óseo del tratamiento inhibitorio con HT en mujeres postmenopáusicas. MM: 24 pacientes postmenopáusicas divididas en dos grupos: A) 12 pacientes en tratamiento con HT durante X:  $7,9 \pm 7,9$  años con una dosis de L-tiroxina de  $147,5 \mu\text{g}$  ( $100$  a  $200 \mu\text{g}$ ) cuyas TSH eran: TSH basal IRMA X:  $0,32 \text{ uIU}/\text{ml}$  ( $n=4$ ) y TSH RIE (20 post  $200 \mu\text{g}$  de TRH) X:  $1,81 \text{ uIU}/\text{ml}$  ( $n=8$ ). B) 12 pacientes postmenopáusicas sin tratamiento con HT (control). La edad era de X:  $61,9 \pm 7,9$  años para el grupo A y X:  $61,6 \pm 7,1$  años para el grupo B. El tiempo de menopausia era de X:  $13,2 \pm 8,2$  años para el grupo A y  $13,8 \pm 8,8$  años para el grupo B. En ambos grupos se efectuó DMO con doble haz de fotones lumbar y femoral. Resultados: No hubo diferencias significativas en los valores absolutos del contenido mineral óseo entre ambos grupos, en las áreas investigadas. Tampoco hubo una correlación significativa entre DMO según edad y tiempo de hormonoterapia. Comentario: si bien en este estudio transversal no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos, quizás el seguimiento longitudinal de estas pacientes pueda determinar fehacientemente la repercusión ósea del tratamiento inhibitorio con HT.

RELACIÓN ENTRE RESULTADOS OBTENIDOS POR ABSORCIOMETRÍA DUAL CON FUENTE DE Gd 153 Y RX EN COLUMNA LUMBAR, CADERA Y CUERPO ENTERO. T.V. Sánchez, F.R. Spivacow, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Norland Corporation, Fort Atkinson, WI, USA, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Bs. As., Argentina.

La utilización de la fotoabsorciometría dual basada sobre isótopos radioactivos y RX ha planteado una incógnita en cuanto a las equivalencias en las mediciones entre ambas técnicas. Este estudio evalúa la relación entre valores obtenidos con un sistema basado en RX y otro utilizando como fuente el Gd 153, midiendo densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera y contenido mineral óseo en cuerpo entero en el mismo individuo. La columna lumbar (BMD L2-L4), cuello de fémur (BMD) y cuerpo entero (BMC) fueron evaluados en 25 sujetos normales (rango 20-52 años) con ambas técnicas: Sistema basado en Gd 153 (Norland 2600) y sistema basado en RX (Norland XR-26). La precisión de los estudios en nuestra experiencia es de 1.7%, 2.2% y 0.9% en el método con Gd 153 y 1.7%, 1.9% y 0.8% para el método con RX para columna lumbar, cuello de fémur y cuerpo entero respectivamente. Los resultados de Gd 153 se relacionaron significativamente con los de RX en columna ( $r=0.911$ ,  $p<0.01$ ), cuello de fémur ( $r=0.959$ ,  $p<0.01$ ) y cuerpo entero ( $r=0.977$ ,  $p<0.01$ ) en esta población de sujetos sanos. Los resultados con Gd 153 pueden ser ajustados a los obtenidos con rayos X aplicando un factor de correlación de 0.968, 0.956 y 1.047 en columna, cuello y cuerpo entero respectivamente. En conclusión los resultados obtenidos con una fuente de Gd 153 están razonablemente en concordancia con los hallados con un sistema utilizando RX.

EVALUACIÓN DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO) EN COLUMNA LUMBAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER (ST). H. Cassinelli, C.A. Mautalén, C. Bergadá. CEDIE, Hospital de Niños "R.Gutiérrez", Laboratorio de Osteopatías, Hospital de Clínicas; Centro de Osteopatías. Buenos Aires, Argentina.

La osteopenia es un signo que se ve comúnmente asociado en el ST. Los resultados obtenidos hasta el momento sobre el CMO en columna lumbar en estas pacientes son contradictorios. Con el objeto de determinar si la osteopenia es debida a la falta de estrógenos, se evaluaron 18 pacientes con ST de entre 5 y 18 años de edad que no recibían ningún tipo de terapia hormonal de reemplazo. Seis presentaban una línea pura (45XO) y el resto eran mosaicos. Se determinó el CMO por densitometría ósea de doble haz a nivel de L2-L4 (DP3 Lunar Radiation, Madison, Wisconsin). Se dividió a las pacientes en 5 grupos de edades: 4.0-6.9, 7.0-9.9, 10-12.9, 13-15.9 y 16-18.9 años; los resultados se compararon con 19 mujeres controles normales de la misma edad. Los resultados mostraron que a partir del rango comprendido entre 10-12.9 años el CMO en las pacientes con ST tiende a disminuir ( $X\pm DS=0.735\pm 0.047$  VS.  $0.874\pm 0.099$ ,  $p<0.02$ ). Se observó además que 2 pacientes con mosaico de ST y desarrollo prepuberal completo y espontáneo, presentaron CMO un 15% menor que el de los controles normales. Estos datos preliminares permitirían postular que las pacientes con ST presentarían una disminución del CMO debido: 1) deficiencia de estrógenos, 2) como característica intrínseca del ST.

VALORES NORMALES PRELIMINARES DE DENSIDAD MINERAL DE COLUMNA LUMBAR EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE BUENOS AIRES. M.B. Oliveri, H. Cassinelli, C.A. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas.

Se evaluó la densidad mineral (DMO) de la columna lumbar (L2-L4) en 40 niños normales (19 mujeres y 21 varones) de edades comprendidas entre 5 y 18 años. La DMO fue determinada por absorciometría de fotones de haz doble con un equipo Lunar DP3. La DMO aumentó con la edad en ambos sexos desde  $0.732 \pm 0.03$  g/cm<sup>2</sup> ( $x \pm DS$ ) a los 5 años hasta  $1.252 \pm 0.03$  g/cm<sup>2</sup> a los 17 - 18 años. La DMO se correlacionó positivamente en ambos sexos con la edad ( $r=0.80$ ), talla ( $r=0.78$ ) y peso corporal ( $r=0.86$ ) ( $p < 0.001$  en todos los casos). A partir de los 10 años la DMO en las mujeres fue mayor que en los varones de la misma edad, probablemente por el inicio más temprano de la pubertad en las niñas. La comparación con otras poblaciones infantiles caucásicas, estudiadas con la misma metodología, no mostraron diferencias substanciales. Conclusiones: 1) La DMO aumentó en relación con la edad, pesa y talla. 2) Se observó un incremento mayor de la DMO durante el periodo puberal, siendo éste más precoz en las mujeres.

1991

DENSIDAD MINERAL DE LA COLUMNA LUMBAR, FÉMUR PROXIMAL Y ESQUELETO TOTAL EN MUJERES NORMALES DETERMINADA POR ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X. A. Bagur, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (frente y perfil), fémur proximal, cuerpo entero y contenido corporal cálcico en mujeres normales entre 20 y 70 años de edad. La DMO fue medida por absorciometría de rayos X (Lunar DPX-L). Los sujetos fueron divididos por décadas de edad. El descenso de la DMO entre la 3ra y 8va década en las distintas localizaciones fue el siguiente: columna lumbar anteroposterior de  $1.200$  g/cm<sup>2</sup> a  $0.996$  g/cm<sup>2</sup> (17%), columna lumbar lateral de  $0.841$  g/cm<sup>2</sup> a  $0.521$  g/cm<sup>2</sup> (38%), cuello de fémur de  $0.991$  g/cm<sup>2</sup> a  $0.825$  g/cm<sup>2</sup> (17%), esqueleto total de  $1.118$  g/cm<sup>2</sup> a  $1.024$  g/cm<sup>2</sup> (8%) y calcio corporal total  $906$ g a  $799$ g (12%). El descenso de la DMO fue más acentuado en columna lumbar lateral y menor en esqueleto total. Comparando con los resultados de la población normal determinados por absorción de fotones (Gd153) (Medicina 50: 25, 1990) la DMO en columna fue levemente inferior ( $\approx 3\%$ ). Los valores obtenidos en este estudio no son diferentes a los de la población caucásica de Estados Unidos (R. Mazess, comunicación personal) y pueden servir como estándar de referencia de nuestra población.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON FRACTURAS DE CADERA. E. Vega, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) del fémur proximal, columna lumbar y radio en 88 mujeres con fracturas traumáticas del fémur proximal (FXf) y 51 testigos de la misma edad (rango: 50-89 años), mediante absorciometría de fotones de doble haz (Lunar DP3) y simple haz. La DMO de las pacientes con FXf fue menor ( $p < 0.001$ ) en todas las áreas esqueléticas comparado con los testigos de similar edad. Las pacientes con FXf trocantéricas ( $n = 45$ ) tenían mayor edad y menor peso (Edad:  $73 \pm 9$  años, peso:  $54 \pm 8$  kg) comparado con las pacientes FXf cervicales ( $n = 43$ ) (Edad:  $66 \pm 9$  años; peso:  $59 \pm 8$  kg). La DMO de las pacientes con FXf trocantéricas fue menor en todas las áreas: cuello femoral:  $0.55 \pm 0.06$  vs  $0.62 \pm 0.08$  g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ); L2-L4:  $0.80 \pm 0.11$  vs  $0.93 \pm 0.10$  g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ); radio:  $0.45 \pm 0.06$  vs  $0.51 \pm 0.08$  g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.005$ ). Las pacientes con FXf trocantéricas tuvieron un número mayor de fracturas esqueléticas previas (vértebras, húmero, fémur y muñeca) comparado con las pacientes con FXf cervicales ( $p < 0.001$ ). Las pacientes con fracturas de cadera tienen una osteopenia significativa comparados con los testigos de la misma edad. A su vez las pacientes con FXf trocantéricas tienen una menor masa ósea y sufren con mayor frecuencia otras fracturas (Osteoporosis generalizada). Las pacientes con FXf cervicales tienen una pérdida ósea más específica del fémur proximal (Osteoporosis regional).

**DETERMINACIÓN DEL UMBRAL TEÓRICO DE FRACTURA DE LOS CUERPOS VERTEBRALES MEDIANTE ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X.** E. Vega, C. Mautalén. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

La osteopenia es difícil de definir ya que se encuentra un gradiente continuo de densidad mineral ósea (DMO) en la población testigo. Desde el punto de vista práctico se puede tomar como línea divisoria el percentilo 90 (promedio + 1.28 DS) de la DMO de los pacientes con fracturas. En un estudio anterior se observó que esta línea divisoria o umbral teórico de fractura tiene una especificidad de 82% y una sensibilidad del 90%. Con el objeto de determinar dicho umbral teórico de fractura se estudió la DMO de la columna lumbar mediante absorciometría de rayos X (Lunar DPX-L) en 151 mujeres osteoporóticas con aplastamientos vertebrales (Edad:  $64.0 \pm 8.4$ ; rango: 50-89 años) y mujeres testigos de la misma edad. La DMO promedio de la columna lumbar ( $X \pm 1$  DS) en las mujeres testigo fue: 6ª década:  $1.071 \pm 0.120$  g/cm<sup>2</sup>; 7ª década:  $0.980 \pm 0.120$  g/cm<sup>2</sup>; 8ª década:  $0.939 \pm 0.120$  g/cm<sup>2</sup>. En la población osteoporótica total (50-89 años) la DMO promedio fue de  $0.777 \pm 0.088$  g/cm<sup>2</sup>. Utilizando el percentilo 90 el umbral teórico de fractura fue de  $0.890$  g/cm<sup>2</sup>. Esta línea divisoria puede ser empleada para seleccionar los pacientes osteopénicos en los que un tratamiento preventivo sería útil con una relación costo/beneficio razonable.

**EDAD DE COMIENZO DE LA MENOPAUSIA Y OSTEOPOROSIS.** E. Vega, C. Mautalén, M. Egea. Laboratorio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Para evaluar la relación entre la edad de comienzo de la menopausia y la prevalencia de osteoporosis se determinó la misma de 214 mujeres testigos de 1050 pacientes con osteoporosis establecida (Por lo menos un aplastamiento vertebral traumático). La edad de menopausia ( $X \pm 1$  DS) fue significativamente menor en las pacientes que en los testigos ( $47.1 \pm 7.6$  vs  $49.7 \pm 1.9$  años;  $p < 0.001$ ). Asimismo la proporción de mujeres con menopausia precoz (antes de los 45 años) fue mayor en las osteoporóticas que en los testigos (22.1% vs 2.8%;  $p < 0.001$ ). En el grupo de pacientes osteoporóticas la densidad mineral ósea (DMO) fue menor a nivel de la columna lumbar en las pacientes con menopausia precoz comparadas con las pacientes con menopausia fisiológica. No hubo diferencia a nivel del cuello femoral o diáfisis del radio. Los resultados fueron los siguientes:

Edad menopausia	n	Radio g/cm <sup>2</sup>	Cuello femoral g/cm <sup>2</sup>	Columna Lumbar g/cm <sup>2</sup>
>45 años	818	0.520	0.625	0.841
<45 años	232	0.505	0.615	0.805*

\*  $p < 0.001$ . Los resultados indican que la edad de aparición de la menopausia es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. La menopausia precoz afecta especialmente la DMO vertebral (Hueso trabecular).

1992

**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN DIFERENTES ÁREAS ESQUELÉTICAS PARA DISCRIMINAR OSTEOPOROSIS VERTEBRAL VERSUS CONTROLES.** A. Bagur, E. Vega, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (anteroposterior y lateral), fémur proximal y cuerpo entero fue determinada en 43 mujeres controles y 44 mujeres osteoporóticas entre 50 y 70 años de edad. Las pacientes osteoporóticas presentaban uno o más aplastamientos vertebrales visibles en las radiografías de columna. La DMO fue determinada por DEXA (Lunar DPX-L). La DMO del grupo control fue similar a los valores de otras poblaciones caucásicas. La DMO de las pacientes osteoporóticas en los diferentes sitios esqueléticos medidos fue la siguiente ( $x \pm$  DS): L-2-L-4 anteroposterior:  $0.77 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup>; cuello femoral:  $0.68 \pm 0.09$  g/cm<sup>2</sup>; columna lateral media L2-L-3:  $0.34 \pm 0.09$  g/cm<sup>2</sup>. Los Z score y porcentajes de disminución en las pacientes osteoporóticas comparadas con las mujeres del grupo control fueron los siguientes:

	Z score	%Δ
L2-L4 anteroposterior	-2.0	25
Lateral L2-L-3	-1.4	27
Lateral medio L2-L-3	-1.3	36
Cuello de fémur	-1.7	21
Cuerpo entero	-1.6	12

Los resultados muestran que entre los 50 a 70 años la densidad mineral ósea de la columna lumbar medida en posición anteroposterior y el cuello de fémur son los sitios de mayor discriminación entre las pacientes osteoporóticas y controles. Los resultados pueden ser diferentes después de los 70 años por artefactos en la proyección L2-L4 anteroposterior. El Z score y %Δ de la columna lateral no fue mayor que otras áreas esqueléticas por la elevada variación intrapoblación.

**CRITERIOSA UTILIZACIÓN DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA COMO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO DE OSTEOPOROSIS EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA.** M.R. Ulla, H.M. Díaz. Centro Privado de Endocrinología y Osteoporosis. Córdoba.

El presente trabajo tiene el propósito de evaluar el grado de compatibilidad entre el diagnóstico presuntivo de Osteoporosis y los valores de Densidad Mineral Ósea en pacientes de la ciudad de Córdoba y correlacionar los datos densitométricos de acuerdo a la edad, asociada o no con menopausia. Fueron analizados 352 estudios realizados en columna lumbar (L2-L4) mediante la técnica de Absorciometría Dual de Rayos X con un equipo Norland-XR-26, en pacientes de 20 a 85 años de edad que fueron atendidos por profesionales de nuestro centro o como producto de derivaciones de especialidades afines. Los resultados obtenidos indican que un 24,57 % de las mujeres premenopáusicas evidenciaron valores densitométricos compatibles con Osteoporosis, mientras que en las mujeres menopáusicas, dicho porcentaje asciende al 54,3 %. Cuando se evalúan las pacientes con menopausia precoz, el porcentaje de casos con Osteoporosis es de 57,35 %. Asimismo, las mujeres menopáusicas presentan valores promedios de densidad mineral ósea ( $0,900 \text{ g/cm}^2 \pm 0,040 \text{ ES}$ ) significativamente diferentes a los encontrados en pacientes que aún no han comenzado su climaterio ( $1,060 \text{ g/cm}^2 \pm 0,044 \text{ ES}$ ) cuando ambos grupos son comparados a una misma edad cronológica (45-55 años). Nuestros resultados indican que la utilización de la Densitometría Mineral Ósea como técnica de diagnóstico complementario en la enfermedad Osteoporótica, ha sido indicada en forma criteriosa, de acuerdo a los porcentajes diagnósticos obtenidos. Finalmente, la proporción de valores densitométricos inferiores a los mínimos considerados como normales de acuerdo a la edad de las pacientes, se relaciona en forma directa a la menopausia.

**DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING EN REMISIÓN TRATADOS CON AMINOPROPILIDEN DIFOSFONATO (APD).** S. Belli, S. Karslbrum, M. Tamborenea, F. Fogiel, L. Maffei, H. Salerni.

Desde la descripción original se vincula al síndrome de Cushing (SC) con osteoporosis y mayor incidencia de fracturas. La disminución de la DMO es aproximadamente del 20% en columna y cuello femoral. La recuperación espontánea de la DMO alcanza el 100% entre los 8.5 y los 10.7 años posteriores a la normalización del nivel esteroideo (Reid; Clin Endocrinol.1992, 36:229). Los difosfonatos inhiben la resorción ósea al disminuir la actividad osteoclástica. Evaluamos la respuesta al tratamiento con APD durante 1 año en pacientes con SC en remisión a través de la DMO. Utilizamos un testigo histórico porque la baja frecuencia del SC no nos permitió la randomización. Material y métodos: 4 pacientes (2 mujeres y 2 hombres) Edad X: 28.5 años (25-30) con un tiempo de evolución del SC X: 17.5 meses (10-24). Se les evaluó con DMO de raquis y fémur (DPA-DEXA) en hipercortisolismo (basal) y al año post-tratamiento específico del SC y de la ingesta de APD. Se les administró APD 5mg/Kg suplementado con 1g de calcio y 130.000U de vitamina D semanales. Se expresan los resultados de la DMO en valor porcentual del joven normal de igual sexo para obviar las diferencias de equipamiento. Resultados: DMO raquis basal X:  $68.5\% \pm 7.8$  post X:  $84.75\% \pm 11$  ( $p < 0.01$ ) DMO cuello femoral basal X:  $73.2\% \pm 18.3$  post X:  $85.25\% \pm 13.27$  (p NS). Conclusiones: La DMO raquis basal, está disminuida en todos los pacientes con SC. La disminución de la DMO en cuello no es universal. El tratamiento con APD por 1 año normaliza la DMO de raquis acelerando el proceso de recuperación mineral. Lo que avala su utilización.

1993

**EVALUACIÓN DE MASA ÓSEA EN POBLACIÓN AÑOSA INSTITUCIONALIZADA DE BS. AS. E.** Cambiazzo, L. Plantalech, A. Galich, J. Jauregui, M. Rodríguez, G. Fromm. Serv. Endocrinología y M. Nuclear. H. Italiano. Inst-Rocca. Bs. As. Argentina.

Se estudió una pobl. homogénea de 29 mujeres (M) y 34 varones (V) sanos (x: 81a. DS 7.8, rango de edad 63-96a) con densitometría ósea (DMO) de fémur y radio (Lunar DPX), para evaluar masa ósea en gerontes y correlacionar sectores c/ predominio de hueso cortical (cuello femoral-CF- y radio medio-R.33%-) y esponjoso (trocanter-Tr- y radio ultradistal-UD). Resultados: En mujeres: 1) Los valores de DMO de UD y R.33% fueron inferiores a -3 DS de la media en el 84 y 73% de las M respect., e inf. al umbral de fractura (UF) en CF y Tr (65 y 62% de las M respect.) 2) La DMO del radio (Z UD:-4.49, y Z R.33%:-3.89) fue signif. menor que la del fémur (Z CF:-2.83, y Z Tr:-1.94) ( $p < 0.01$ ) y signif. menor que la DMO de radio en V. ( $p < 0.01$ ). 3) Hubo correlac. signif. entre h. esponjoso (UD) y coef. pondoestatural. ( $r: 0.526 \text{ } p < 0.05$ ). En varones: 4) El 74 y 77% superaron el U.F. en CF y Tr respect. y el 80% de los ptes no alcanzaron los -3DS en radio. 5) En los mayores de 80 a. se halló un descenso signif. de la DMO de R33% ( $P < 0.05$ ). En pobl. total: 6) Hubo correlac. signif. entre CF y R33% ( $r: 0.780 \text{ } p < 0.01$ ) y entre Tr y UD ( $r: 0.667 \text{ } p < 0.01$ ) (también en M y V separadamente). Conclusiones: 1) En M., la DMO de todos los sitios estudiados fue inferior al UF y menor que en los V. 2) En M. la DMO del radio fue signif. menor que en el fémur; y a su vez, aquella fue también signif. menor respecto del radio de V. El radio sería el sector más sensible a los factores que reducen masa ósea en M. 3) El h. esponjoso estaría influido por variables ponderales (M). 4) En los V más añosos hubo mayor compromiso de h. compacto, que sería secundario al aumento de PTH observado en la senectud. 5) Hubo correlación entre valores de DMO de CF y R33% y entre Tr y UD por lo que podría estudiarse cualquier sector indistintamente.

**DETERMINACIONES DENSITOMÉTRICA Y ANTROPOMÉTRICA DE LA DENSIDAD MINERAL Y LA MASA ÓSEA EN 758 NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE ROJAS (BA).** J.C. Mazza, H. Plotkin, M.L. Alvarez

Filgueira, J.L. Ferretti, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM-FIM), Buenos Aires, y Grupo de Estudios de Fisiología del Ejercicio, Instituto Biosystem, Rosario.

La densitometría corriente (DPA, DEXA) determina el contenido mineral óseo (BMC) con exactitud y precisión, pero expresa su "densidad" (BMD) meramente en términos de masa mineral por unidad de superficie de proyección, sin posibilidades de estimar la verdadera densidad mineral ósea (vBMD, masa mineral por unidad de volumen). El estudio de 339 varones y 419 mujeres de 6 a 19 años de la ciudad de Rojas (BA) ha demostrado que la estimación antropométrica adicional de la masa esquelética (métodos de Alan Martin y de Deborah Kerr, basados en la medición precisa de diámetros óseos seleccionados y validados por referencia a datos reales de masa ósea de disecciones cadavéricas) posibilita una determinación económica e incruenta de la vBMD. El BMC y la DMD correlacionaron significativamente con el peso (varones,  $r=0.95$  y  $0.85$ ; mujeres,  $r=0.94$  y  $0.83$ ), la talla ( $r=0.92$ ,  $0.80$ ,  $0.90$ ,  $0.77$ ) y la edad ( $r=0.89$ ,  $0.79$ ,  $0.86$ ,  $0.80$ , siempre  $p<0.001$ ), y el BMC lo hizo también con la masa ósea antropométrica según Martin ( $r=0.92$ ,  $0.89$ ) o según Kerr ( $r=0.90$ ,  $0.88$ ), con excelente congruencia de ambos métodos entre sí ( $r=0.95$ ,  $0.95$ , siempre  $p<0.001$ ). Los datos de ambos métodos antropométricos correlacionaron también muy ajustadamente con la edad, la talla y el peso en ambos sexos. Estas evidencias permiten proponer que los datos de masa y volumen esqueléticos antropométricos en kg posibilitan (a) el eventual ajuste a volúmenes o masas "reales" (antropométricos) de la "masa ósea total" densitométrica obtenida por diferencia entre el peso corporal por balanza y las masas densitométricas grasa y magra, (b) la expresión del contenido mineral óseo total densitométrico del cuerpo en unidades coherentes, relativas a masa o a volumen, y (3) el desarrollo de una inédita concepción densito/antropométrica de la verdadera "osteoporosis", más representativa que la derivada de la densitometría corriente.

CONTENIDO MINERAL ÓSEO TOTAL Y SUS POSIBLES FACTORES DETERMINANTES: ANÁLISIS EFECTUADO EN 833 SUJETOS DE 2 A 20 AÑOS DE EDAD. J.R. Zanchetta, M.L. Alvarez-Filgueira, J.R. Talbot. Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Se evaluaron 833 sujetos (386 hombres y 447 mujeres) de 2 a 20 años de edad a fin de determinar el rango normal del Contenido Mineral Óseo Total (CMOT) y sus posibles relaciones con: edad (E), sexo (S), peso (P), talla (T), nivel de actividad (NA), edad ósea (EO) y Tanner (TN). El Contenido Mineral Óseo (CMO), la Densidad Mineral Ósea (DMO), la Masa Corporal Total (MCT) y la Masa Corporal Magra (MCM), fueron determinados por DEXA con filtración dinámica, (Norland XR 24 HS). El análisis de resultados obtenidos, mediante un test de regresión múltiple, se exponen en la siguiente tabla:

Hombres N=386

CMO			DMO			CMO/MCM			CMO/MCT		
var	d	t	var	d	t	var	d	t	var	d	t
Peso	32.2	19.8	Talla	$8 \times 10^{-3}$	39.6	Talla	$3.5 \times 10^{-4}$	21.8	Talla	$3.2 \times 10^{-4}$	29.4
Edad	40.3	6.3	Eo	$-13 \times 10^{-3}$	-3.7	TN	$-2.6 \times 10^{-4}$	-6.6	Peso	$3.0 \times 10^{-4}$	-10.2
TN	55.2	4.8	Tn	$21 \times 10^{-3}$	4.4	Peso	$2.5 \times 10^{-4}$	4.4	TN	$7.0 \times 10^{-4}$	3.5
Talla	-1.8	-3.8	Edad	$-11 \times 10^{-3}$	-3.2	Edad	$6.4 \times 10^{-4}$	-2.9	NA	$11.7 \times 10^{-4}$	3.0
$(r^2=.98)$			$(r^2=.99)$			$(r^2=.98)$			$(r^2=.99)$		

Mujeres N=447

Peso	34.0	26.2	Talla	$6 \times 10^{-3}$	23.3	Talla	$2.9 \times 10^{-4}$	22.4	Talla	$3.1 \times 10^{-4}$	26.5
TN	60.5	7.4	EO	$-18 \times 10^{-3}$	-6.8	Peso	$4.9 \times 10^{-4}$	10.7	Peso	$-2.3 \times 10^{-4}$	-7.4
Edad	29.9	5.3	Peso	$3 \times 10^{-3}$	4.2				TN	$10.6 \times 10^{-4}$	6.0
NA	-42.1	-3.8	NA	$3 \times 10^{-3}$	3.7				NA	$12.8 \times 10^{-4}$	2.8
EO	-13.8	-2.2	TN	$1 \times 10^{-3}$	3.2						
$(r^2=.99)$			$(r^2=.99)$			$(r^2=.97)$			$(r^2=.99)$		

Conclusiones: Tanto en hombres como en mujeres jóvenes, la talla fue el factor más significativamente relacionado con DMO, CMO/MCM, CMO/MCT, y 2. El peso con CMD.

ANÁLISIS REGIONAL EN EL ESTUDIO DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA CORPORAL TOTAL. ES POSIBLE PREDECIR EL RESULTADO DE COLUMNA LUMBAR A PARTIR DE LOS DATOS OBTENIDOS EN COLUMNA TOTAL? A.B. Otero, Z. Man. Medical Image. CIM, Buenos Aires. Argentina.

La determinación de la densidad mineral ósea (DMO) es un método básico en el diagnóstico y control de tratamiento en osteoporosis. Existen para este fin diversos métodos y distintas áreas esqueléticas donde realizar la medición cuerpo entero, columna lumbar, fémur proximal, radio, etc. En el caso de las pacientes en postmenopausia inmediata el área de elección suele ser la columna lumbar (CL), ya que es en esa zona donde, por su alto contenido en hueso trabecular, se verifica inicialmente el mayor grado de desmineralización. Sin embargo el estudio de cuerpo entero ofrece varios beneficios potenciales, comparado con CL: a- es una evaluación global del esqueleto, b- la precisión es del 0.5% vs 1% para la columna. En algunos equipos el estudio de cuerpo entero esta provisto de un análisis regional a partir del cual es posible obtener datos de cada una de las áreas del esqueleto. El área de columna es informada como promedio de columna total (dorsal+lumbar). La hipótesis planteada consistió en analizar la posibilidad de inferir el resultado en un área determinada (CL) a partir del análisis regional efectuado sobre la adquisición de cuerpo entero (columna total:CT). Se estudiaron 36 pacientes, mujeres, con edades  $50 \pm 7$  años ( $X \pm SD$ ). Se efectuaron mediciones de cuerpo entero y CL en forma secuencial (en idénticas condiciones técnicas y en el mismo día) con un equipo Lunar DPXL. Resultados:

	CT (a partir de cuerpo entero)	CL
media	1041 g/cm <sup>2</sup>	1000 g/cm <sup>2</sup>
SD	201	150
rango	558-1395	623-1304

1 - se investigó la predictibilidad de CT sobre CL, para ello se utilizó el método estadístico de correlación (coeficiente de Pearson). El r fue: 0.80 con  $p = 0.000001$ . La recta de regresión calculada fue  $CL = -43.17 + 1.084$



CT. Con un intervalo de confianza del 95% según:  $1.084 \pm T(34) \times 139$ . 2- se aplicó, además el test t de Student autoapareado para diferencia de medias. El nivel de significación fue  $p=0.054$ , esto implica que ambos estudios no son indistintos. 3- la indeterminación de acuerdo a los intervalos de confianza 95% en los valores de CL predichos por CT fue del 56% tanto para densidades normales o bajas. Conclusiones: Se obtuvo una alta correlación estadísticamente muy significativa. Es posible, por lo tanto, inferir CL a partir de CT, pero con una indeterminación del 56%, que es inaceptable en la práctica. Además, de acuerdo al resultado del test t, para nuestra muestra, ambos estudios (CL y CT) no son intercambiables. Probablemente la sustitución de un estudio por otro, tal como fue planteada, sólo será posible en nuevos equipos con mayor precisión en la adquisición y mejor definición de los bordes.

1994

ANGULACIÓN DE LA COLUMNA LUMBAR. SU INFLUENCIA SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN EL FÉMUR PROXIMAL. S. Colombo, P. Antunez, M. Messina, L. Maffei, A. Schorr, M. Storani, H. Salerni. Div. Endocrinología. Unid. Kinesiología Ht1 Durand Capital Federal.

Se conoce que la carga favorece la formación ósea y disminuye la reabsorción pudiendo modificar la DMO. Nuestro objetivo fue determinar si el grado de angulación de la columna lumbar (CL) (escoliosis), al favorecer la distribución heterogénea del peso, promueve diferencias en la DMO entre ambos cuellos femorales (CF) y trocánteres (T). Se valoraron 139 mujeres peri -posmenopáusicas (edad:  $58.2 \pm 8.6$  t. de amenorrea  $9.8 \pm 8.8$  años) sin tratamiento o patología que modifique el metabolismo óseo. Se midió con un DPXL: ángulo de Cobb-Lippman (ACL) para dividir la población en CLR (recta)  $n=43$  A  $CL < 1.5$  y CLE (escoliótica)  $n=96$   $ACL > 1.5$  y DMO de ambos CF y T. Se consideró además el índice de Quetelet (IQ). El ACL fue CLR  $0.84 \pm 0.59$  y en CLE  $6.36 \pm 5.64$  ( $p < 0.0001$ ). El IQ fue en CLR  $24.3 \pm 3.4$  y en CLE  $25.7 \pm 3.5$ . Se halló una diferencia entre CF (DCF) de  $52.5 \pm 43.5$  mg/cm y entre T (DT) de  $57.3 \pm 44.7$  para toda la población. La correlación entre ambas fue  $r=0.66$   $p < 0.0001$ , hubo coincidencia en CF y T de mayor densidad. Se halló una correlación débil entre ACL vs DCF  $r=0.214$   $p < 0.02$  y entre ACL vs DT  $r=0.198$   $p < 0.02$ , sin relación entre concavidad y lado predominante. Tampoco correlacionó el IQ con DT y DCF. Al comparar los DT y los DCF en la subpoblaciones CLR y CLE las diferencias fueron NS. Conclusiones: Existen diferencias en la DMO de ambas CF y T coincidiendo el lado predominante en ambas mediciones así como la magnitud de la diferencia. El ACL de la CL ni el IQ serían responsables de dichas diferencias.

DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (BMD) EN PACIENTES NEFROLITIÁSICOS. F.R. Spivacow, E.E. del Valle, A. Marino, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

En general es aceptado que los litiasicos hipercalcémicos (LH) tienen menor contenido mineral óseo que los no hipercalcémicos (LNH). Sin embargo no está claramente establecido qué proporción de los LH presentan pérdida de masa ósea, si la misma está presente en los LNH y qué factores influyen sobre esta pérdida. En tal sentido, estudiamos 30 pacientes nefrolitiasicos recurrentes, menores de 50 años de edad y/o en edad premenopáusica. Los mismos se estudiaron con un protocolo de evaluación metabólica de litiasis renal, previamente descrito, que incluye múltiples determinaciones bioquímicas en suero, 2 orinas de 24 horas y una muestra de orina de 2 horas recolectada en ayunas, luego de 7 días de una dieta con 1200 mg de calcio y 100 mEq de sodio. Para confirmar el diagnóstico de hipercalcemia, los pacientes fueron reestudiados con el mismo protocolo, luego de una dieta con 400 mg de calcio y el mismo contenido de sodio. Se realizó diagnóstico de hipercalcemia en 19 pacientes, mientras 11 presentaron otras causas de litiasis. A todos se les realizó densitometría de doble haz en columna lumbar y los resultados se compararon con sujetos normales no litiasicos apareados por sexo y edad. Los pacientes litiasicos no presentaron diferencias significativas con los controles cuando se evaluaron como grupo total (litiasicos  $1.029 \pm 123$ , controles  $1.045 \pm 41$  gr/cm<sup>2</sup>,  $p=NS$ ) ni cuando se compararon por separado hipercalcémicos (LH  $1.014 \pm 135$ , controles  $1.051 \pm 3$ ,  $p < 0.05$ ) y no hipercalcémicos (LNH  $1.054 \pm 94$ , controles  $1.034 \pm 4$ ,  $p=NS$ ). Considerando osteopenia un z score menor de -1 no encontramos osteopénicos en el grupo LNH, mientras en el grupo de hipercalcémicos 8 pacientes (37%) estaban por debajo de este valor. Los mismos no mostraron diferencias significativas en edad, peso, BMI, tiempo de evolución de la litiasis, sodio, sulfato, urea en orina de 24 hs y excreción de calcio/Kq. de peso respecto a los hipercalcémicos no osteopénicos. CONCLUSIONES: más de 1/3 de los pacientes LH presentan pérdida significativa de BMD en columna lumbar. Este hallazgo no fue encontrado en los LNH. El tiempo de evolución y los factores pondoestaturales y nutricionales analizados no explicaron esta diferencia.

1995

ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ANCIANOS INSTITUCIONALIZADOS. E. Cambiasso, R. Guelman, G. Fromm, I. Fainstein, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Bs. As. Instituto A. Rocca. San Justo. Pcia. de Bs. As.

Clásicamente se ha considerado que el ritmo de pérdida de masa ósea se reduce en la etapa senil (comparado con la postmenopáusica). Recientemente, a partir de estudios longitudinales, se ha propuesto que el turnover óseo puede incrementarse en este período(1,2). Con el objetivo de evaluar evolución de masa ósea en gerontes, se estudió un grupo de 47 ancianos de ambos sexos institucionalizados, de edad X:  $81.1 \pm 7.92$  años, sin antecedentes de ingesta de drogas o enfermedades que afecten el metabolismo óseo. El CPE de varones fue de  $26.04 \pm 4.1$  y de  $28.29 \pm 6.28$ , en las mujeres. Se efectuó densitometría ósea con equipo Lunar DPX-L basal y a los 12 meses, de cuello femoral (CF) y trocánter (TROC) del fémur proximal, y en radio medio (R.33%) y ultradistal (R.UD). Se calculó la tasa de pérdida ósea (100-B2/B1x100), que se correlacionó con CPE, edad y 25 OH vit D3 (dosajes a fin de verano -marzo- y a fin de invierno -septiembre-) Resultados:

• Variaciones porcentuales anuales (% / año)

	radio ultradistal	radio medio	trocánter	cuello femoral
varones	-3.19 (DS 1 13) n 25	-1.44 (DS 0 70) n 25	-4.16 (DS 1 41) n 23	-2.02 (DS 1 39) n 23
mujeres	-7.35 (DS 1 33) n 20	-2.32 (DS 0 88) n 20	-3.84 (DS 2.24) n 21	-2.43 (DS 1 71) n21

• No hubo diferencia significativa entre varones y mujeres respecto del delta de variación de la densidad mineral, excepto en radio ultradistal. • Se halló buena correlación entre la tasa de pérdida ósea (UD, CE, TROC) y los valores de 25 OH vit D3. • Hubo correlación negativa entre CPE y grado de pérdida de masa ósea en r. UD en ambos sexos. Conclusiones: 1) En una población senil, la evaluación prospectiva a un año de la masa ósea de fémur y radio, evidenció una pérdida importante en todos los sectores especialmente en los que predomina hueso trabecular (r. ultradistal y trocánter) con una disminución mayor que la descripta para población gral. de igual edad. Esta diferencia se debe a que se trata de población institucionalizada, con concurrencia de factores que favorecen el deterioro óseo (inmovilización, reducción ponderal, poca exposición solar, mayor compromiso del estado gral., etc.) 2) La pérdida de densidad mineral fue semejante en ambos sexos (excepto para radio UD) 3) El mayor peso corporal fue un factor protector de pérdida ósea trabecular. 4) Los valores de 25OH vit D3 estuvieron estrechamente relacionados con las variaciones de DMO en distintos sectores

**SOBRE LA FORMULACIÓN DIAGNÓSTICA EN 100 CASOS DE MUJERES, REUNIDAS AL AZAR, MEDIANTE LA DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA (D.M.O.), EN RAQUIS LUMBAR ANTEROPOSTERIOR.** G.A. Fromm, L.C. Plantalech, A.M. Galich, R. Guelman, M. Morán. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano, Buenos Aires.

La revisión de 100 casos de D.M.O. efectuadas en mujeres con equipo LUNAR, doble fotón de rayos X, remitidos fundamentalmente para la investigación de osteoporosis, permitió la discriminación de la osteoporosis y la osteopenia, así como el reconocimiento aislado o asociado de afecciones condensantes como la espondilartrosis y/o la escoliosis. Según J.A. Kanis y col. (JBMR 1994;9 :1137), se distinguió la osteopenia (Z score -1 a -2.49) de la osteoporosis (Z score -2,5 hacia abajo). Se verificó que la espondilartrosis y/o la escoliosis tenían z scores superiores a -0,99. Respecto de la edad, no hubo diferencias significativas entre 35 casos de osteoporosis (61,4 ± 7,3 años) y 40 casos de osteopenia (58,9 ± 8,3), pero contrastó con 16 espondilartrosis asociadas con escoliosis (50,2 ± 9,0) y 9 testigos (53,2 ± 6,3) con p<0,0002. En lo referente al peso, si bien fue inferior en la osteoporosis (60,4 ± 8,2 kg) y en osteopenia (63,6 ± 11,8) respecto de la espondilartrosis (66,4 ± 9,6), no hubo significancia (p<0,094). Respecto de la D.M.O., fue significativamente inferior en la osteoporosis (802,8 ± 59,4 mg/cm<sup>2</sup>) y en osteopenia (960,8 ± 69,4 mg/cm<sup>2</sup>) respecto de la espondilartrosis (1238,6 ± 931 mg/cm<sup>2</sup>) y los testigos (1165,8 ± 65,2), siendo igualmente significativa la diferencia de los Z scores (p<0,00001). Si bien hay prestigiosos autores que destacan la necesidad de recurrir a la D.M.O. en la posición de raquis lateral, no lo es menos, que en dichos casos, se reduce el número de vértebras examinadas, en tanto que la exploración amplia del raquis anteroposterior, permite una ampliación del espectro de afecciones asociadas.

1996

**VARIACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) Y DEL METABOLISMO MINERAL EN ANCIANOS INSTITUCIONALIZADOS (AI) TRATADOS CON VITAMINA D. PRESENTACIÓN PRELIMINAR.** L. Plantalech, R. Guelman, E. Cambiazzo, M. Balzaretii, Y. Fainstein, R. Gutman. Servicio de Endocrinología, Laboratorio Central Instituto Rocca Hospital Italiano de Buenos Aires.

Previos trabajos demostraron la presencia de hipovitaminosis D e incremento de la pérdida de masa ósea en AI. Es el objetivo de este estudio evaluar los cambios en la DMO y parámetros del metabolismo óseo cálcico en AI tratados con vitamina D2. Se medica durante 1 año (1 a) al azar, a 45 varones y mujeres institucionalizados de edad x=81,2 años. El grupo VIT D (22 AI) reciben diariamente ergocalciferol 1640 UI y calcio elemental 1 g. El grupo P (23 AI), placebo. Se efectúan los siguientes estudios al inicio y al final del estudio: 1 - calcemia (Ca, vn 8.5-10.5 mg%); cocientes calcio/creatinina urinarios (Cau/Cru vn= hasta 110 mg/g) e hidroxiprolina/creatinina urinario (Hpu/cru vn= hasta 25 mg/g) en orina de ayunas. 2. Parathormona sérica (PTH medio molecular, vn hasta 125 pg/ml) por RIE. 3- 25 hidroxí-vitamina D sérica (25OHD ng/ml kit INCSTAR). 4. DMO de cuello femoral (CF) y trocánter (TR) en fémur proximal y radio medio (R 33%) y ultradistal (R UD) en antebrazo mediante densitómetro DPX.

Resultados 1- Las variaciones % de la DMO mostraron las siguientes tendencias:

	CF(x±es, n)	TR(x±es, n)	R33% (x±es, n)	R UD(x±es, n)
Vit D	-2.94±3.1, 13	+2.06±1.2, 13	-0.80±1.1, 15	-0.80±1.8, 15
P	-2.50±1.6, 14	-3.60±1.6, 14	-0.84±0.7, 14	-3.62±1.9, 14

2- Los parámetros bioquímicos revelaron: a- Elevación de los niveles séricos de 25OHD solamente en el grupo VIT D (basal: 16.6±2.3; n=23 vs 1a. 27.43±3.1, n=16, p<0,007). b) descenso no significativo de PTH en el grupo VIT D (basal: 121.6±23.3, n=11 vs 108.2±20.6, n=9). c) incremento significativo en ambos grupos de la calcemia, Ca/Cru y discreta elevación de Hpu/Cru en el grupo p.

	Ca basal	Ca 1a	Ca/Cru basal	Ca/Cru 1a	Hpu/cru basal	Hpu/cru 1a
Vit D	8.38±0.11(23)	9.2±0.2(16)*	116±17.7(22)	312.2±58.6(14)	45.7±6.1(22)	46.4±8.3(15)
P	8.54±0.4(22)	9.6±0.2(15)*	92.7±12.3(22)	172.2±27.7(15)*	42.7±8.2(22)	65.1±9.3(15)

p<0,01 basal vs la del mismo grupo

Conclusiones: 1- Observamos una tendencia a la disminución de la pérdida de masa ósea trabecular (TR,R UD) en los ancianos tratados con calcio y ergocalciferol, probablemente por disminución de la actividad de PTH. 2- En el grupo tratado con placebo, se observó elevación de calcemia, calciurias e hidroxiprolinuria, que podría adscribirse al incremento de la remodelación ósea observada en el tiempo. Se asocia con acentuada pérdida de tejido esponjoso y cortical. 3- Se requerirán nuevos estudios para precisar dosis de vitamina D y tiempos mínimos útiles

de tratamiento que logren la prevención de la pérdida cortical y trabecular de masa ósea y la correlación del hiperparatiroidismo secundario que la desencadena.

**EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO QUE RECIBIERON VITAMINA D ADICIONADA A LA TERAPIA CON PREDNISONA Y CICLOFOSFAMIDA.** M.R. Ulla, R.F. Remedi, D. Resino. Centro Privado de Endocrinología y Osteoporosis, Córdoba; Depto. de Pediatría – Hospital Regional de Río IV.

Entre los factores que provocan la pérdida de masa ósea, se incluyen las enfermedades renales y la farmacoterapia con corticoides y citostáticos. Esta presentación intenta mostrar nuestra casuística de pacientes con Síndrome Nefrótico en quienes se evaluó la Densidad Mineral Ósea (DMO) entre 4 a 14 años luego del último tratamiento con prednisona y ciclofosfamida. Los enfermos se agruparon de acuerdo a las siguientes condiciones: a) remisión completa de síntomas y signos (n=7,5 mujeres y 2 varones); b) un paciente de sexo masculino que continúa con recaídas frecuentes y c) un adolescente (18 años) con remisión clínica con proteinuria residual. La prednisona se administró en dosis máxima inicial de 80 mg/día (4 semanas) y 60 mg/día en el mantenimiento (4 semanas). En los pacientes córticos sensibles con recaídas frecuentes se agregó ciclofosfamida (75 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 8-10 semanas. Los pacientes recibieron una terapia adicional con vitamina D (como ergocalciferol) en dosis tres veces superior a la recomendada para la edad (400 UI/día). Como consecuencia del tratamiento instituido, todos los pacientes se encuentran actualmente con función renal y tensión arterial normales excepto el caso c) quien mantiene su proteinuria residual. En ningún caso se encontró una reducción de la DMO por debajo de un valor de Z-score de -1. A pesar del reducido número de casos evaluados, una explicación para nuestros hallazgos a nivel de la masa ósea se sustenta en el efecto preventivo de la Vitamina-D en pacientes con similares condiciones patológicas y terapéuticas.

**RESPUESTAS DENSITOMÉTRICAS AL TRATAMIENTO CON FLUOR, PAMIDRONATO, CALCITRIOL, O IPRIFLAVONA EN 4 GRUPOS DE MUJERES OSTEOPORÓTICAS.** A. Sánchez, Centro de Endocrinología. Rosario.

Con el objeto de evaluar el efecto terapéutico de diferentes drogas en la osteoporosis post-menopáusica, se efectuó un estudio abierto en 4 grupos de pacientes que recibieron durante 1 año flúor (F; n=34), pamidronato (P; n=24), ipriflavona (I; n=12) o calcitriol (C; n=27) por vía oral. Las dosis diarias fueron 15-18 mg, 200 mg, 600 mg, y 0,5 mg, respectivamente. En los grupos F, P y C, 50%, 29% y 44% de las pacientes estaban con terapia de reemplazo hormonal (TRH) desde hacía por lo menos 2 años. Ninguna enferma había recibido tratamiento con otras drogas osteoactivas con la excepción de cursos breves de calcio oral o calcitonina nasal. En todos los casos se normalizó la dieta para que el aporte diario de Ca fuera 1,0-1,5 g. La densitometría ósea se efectuó por DEXA con un aparato cuyo rendimiento fue estable durante el período de observación. Los datos demográficos y densitométricos se detallan en la Tabla (datos x±s; Fx: fracturas; DMO en mg/cm<sup>2</sup>; L: vértebral lumbares; CF: cuello femoral).

GRUPO	Edad	Años PM	% con Fx	DMO L		DMO CF	
				Basal	1 año	Basal	1 año
F	56±6 <sup>a</sup>	10±6 <sup>a</sup>	29,4 <sup>b</sup>	735±79	755±96 <sup>c</sup>		
P	60±8	14±9	16,7 <sup>b</sup>	694±99	732±99 <sup>d</sup>	654±99	668±95
I	65±5	18±6	16,7 <sup>b</sup>	731±94	766±99 <sup>d</sup>		
C	63±7	16±7	19,2 <sup>b</sup>	743±95	774±99 <sup>d</sup>	621±95	626±90

a) Valores significativamente menores que en los demás grupos (p<0,05)

b) Sin diferencias significativas entre los grupos; c) p<0,05 vs. basal; d) p<0,01 vs basal

En ningún caso se observaron efectos colaterales de importancia. El porcentaje de "no respondedoras" (incremento en DMO lumbar o femoral <1,0%) fue de 38% (F), 26% (P y C) y 25% (I). Entre las "respondedoras" el cambio porcentual promedio con respecto al valor basal en L fue semejante en los 4 grupos (F: 6,4; P: 7,5; I: 6,5; C: 6,6). No se observaron diferencias en las respuestas entre las pacientes con y sin TRH, o con y sin fracturas previas. Se concluye que las 4 drogas fueron útiles, induciendo aumentos significativos y comparables en hueso trabecular al año de tratamiento.

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO, TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y CALCIO SOBRE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.** H. Claus-Hermberg, M.J. Pozzo, M.P. Lozano Bullrich, E.J.A. Roldán. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Alemán.

El presente constituye un estudio retrospectivo con el fin de evaluar el efecto que las principales modalidades de tratamiento empleadas en nuestro servicio tienen sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres postmenopáusicas con diversos grados de osteopenia primaria. Sólo se ingresaron pacientes con confiable adhesión al tratamiento. La población estudiada consta de 131 pacientes que de acuerdo al tratamiento recibido se clasifican en los siguientes grupos, indicándose además el número (N), promedio y (rango) de edad (E), promedio y (rango) de años de menopausia (M), promedio y (rango) de meses de seguimiento (S).

I) Pamidronato 200 mg/día +Ca 1g/día, N: 36, E: 58,8 (48-72), M: 11,4 (1-28), S: 24 (12-40)

II) Tratamiento Hormonal de Reemplazo + Ca 1g/día, N:24, E: 50,8 (42-57), M: 5,3 (1-20) S: 25,4 (12-45).

III) Calcio 1g/día, N: 9, E: 62,4 (53-77), M: 14 (3-13), S: 16,7 (12-24).

IV) Control (sin tratamiento). N: 62, E: 56,2 (35-76), M: 11 (0,5-25), S: 22,1 (12-42).

La DMO se determinó en la columna lumbar mediante TC cuantitativa expresándose los valores en equivalentes de mg/cm<sup>3</sup> de K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Promedio±DS de DMO inicial, final, variación y anual

Grupo	Inicial	DMO		p(t intragrupo)
		Final	Var.An.	
I	61.2±18.3	63.5±17.9	1.8±4.9	0.03

II	94.3±18.2	95±14.4	1.6±6	0.73
III	70.5±15.4	69.8±14.7	-0.2±2.6	0.41
IV	82.1±28.1	76.3±27	-3.3±4.3	0.01

Conclusión: los tres tipos de tratamiento activo mostraron una satisfactoria actividad antirresortiva impidiendo la pérdida significativa de masa ósea observable en el grupo control. El tratamiento con Pamidronato produjo una ganancia de masa ósea que aunque pequeña resultó significativa.

1997

¿LA DENSIDAD MINERAL DE LAS MANOS ES UN MARCADOR SENSIBLE EN ARTRITIS REUMATOIDEA DE RECIENTE COMIENZO? A. Bagur, C. Mautalén, P. Maid, A. Malbran, J. Hofman, G. Tate. CORIC y Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

La artritis reumatoidea es una enfermedad que puede producir severas deformaciones. La identificación de los pacientes con artritis reumatoidea de reciente comienzo (AR RC) es importante para poder prevenir las complicaciones que presenta la enfermedad. El objetivo de este estudio fue investigar si la densidad mineral ósea (DMO) de la mano es un marcador sensible en AR RC. Los nuevos equipos DEXA brindan una excelente imagen de la mano que permite definir regiones de interés (RI) y medir la densidad ósea en regiones periarticulares. Se estudiaron 34 manos y la densidad ósea de la columna lumbar (5 hombres y 12 mujeres, rango de edad 30 a 64 años) de pacientes con AR RC y 32 manos (6 hombres y 10 mujeres) de similar edad y sexo (Lunar Expert, programa V1.63). Seis pacientes estaban recibiendo dosis bajas de corticosteroides. En la mano se definieron 5 RI: mano total, carpo, falange media, articulación interfalángica y metacarpo falángica. Resultados: la DMO (g/cm<sup>2</sup>) de las áreas estudiadas en la mano fue la siguiente:

	CONTROLES	AR RC	DIFERENCIA %
Mano total	0.440±0.05	0.400±0.05c	-9.0
Carpo	0.528±0.06	0.483±0.09a	-8.5
Falange media	0.420±0.05	0.388±0.05b	-7.6
Artic.met/fal.	0.345±0.03	0.319±0.05a	-7.5
Artic.interf.	0.346±0.04	0.324±0.05	-6.3
	a p<0.02	b p<0.01	c p<0.004

Se dividieron los pacientes por sexo, siendo los resultados similares a los obtenidos en la población total. La DMO de las manos se correlacionó con las regiones estudiadas (p<0.001) y también con el Z score de la DMO de la columna lumbar (p<0.05).

Conclusiones: 1- La DMO de la mano es un marcador sensible para detectar cambios debidos a AR RC. 2- La DMO de la columna lumbar se encontró normal en los pacientes con AR RC en contraste con la disminución de la DMO de las manos. 3- La mano total, así como las áreas estudiadas, reflejaron cambios en AR RC. La medición de la mano total parecería ser más precisa. 4- Serían necesarios estudios longitudinales para correlacionar la DMO de la mano, con la severidad de la AR y la osteopenia axial. Si se confirmara esta correlación, la DMO de las manos sería un marcador sensible para indicar un tratamiento preventivo para osteopenia. 5- La DMO de la mano total disminuyó significativamente en los pacientes que recibían corticosteroides. Este resultado podría estar relacionado tanto con la severidad de la enfermedad como con el tratamiento corticosteroideo. La DMO de la columna lumbar no fue diferente en los pacientes con y sin corticosteroides.

VARIACIÓN DE LA DMO Y NIVELES URINARIOS DE PIRIDINOLINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON ALENDRONATO. M.R. Ulla, F. Ghiglione, F. Fajreldines, P. Domingo, R. Noriega, G. Araujo, E.J.A Roldán. CPEO, Córdoba y Gador SA, Buenos Aires.

Previamente hemos observado que la relación existente entre la densidad mineral ósea (DMO), en 2 sitios esqueléticos (lumbar y cuello de fémur) es sólo moderada (r=0.56), en mujeres posmenopáusicas no tratadas con moduladores del metabolismo óseo. Además, los valores absolutos de pyr no se correlacionan con los de DMO actual. En esas mujeres puede hallarse niveles elevados de piridinolinas urinarias (pyr) en cualquier momento luego de la menopausia. Estas cifras señalan un aumento de la actividad resortiva por lo que los inhibidores de la resorción ósea se indican para impedir la pérdida de DMO. En vista de estas condiciones de heterogeneidad entre los indicadores de DMO y el de resorción ósea, se intenta determinar la relación entre los cambios metabólicos óseos inducidos por un inhibidor de la resorción ósea y la magnitud de la variación consecuente en DMO. Durante un promedio de 15 meses, se administró 10mg/día de alendronato a 34 mujeres posmenopáusicas con disminución de DMO (osteopenia según WHO) seguidas principalmente por absorciometría DEXA (Norland XR-36, USA) y Pyr (Pyrilinks, Metra USA). Estos datos forman parte de un estudio en curso con distintos agentes anti-osteoporóticos. Entre los 2 y 6 meses pos-tratamiento se observó una disminución promedio de las cifras basales de pyr alcanzándose un -34,5 ± 35% a los 9.2 meses de iniciada la terapia. En aquellos pacientes respondedores (disminución de los niveles iniciales de pyr), a un mayor nivel basal de pyr le correspondió un mayor descenso porcentual postratamiento. Sin embargo esa variación de pyr no se correlacionó con la variación postratamiento de DMO, ya sea en la columna lumbar (+6.4 ±4.9%, p<0.05; r=0.10; p<0.97) o en cuello de fémur (+1.0 ±6.5%, p n.s.; r=0.12, p<0.55). Tampoco correlacionaron las variaciones experimentadas en columna lumbar con las de cuello de fémur. En esta muestra el efecto de la medicación sobre el marcador de la resorción ósea tiene una pobre relación con la variación posterior de DMO en determinadas regiones del esqueleto. Se sugiere entonces que, mientras las variaciones de pyr tienen una dependencia directa con el alendronato (efecto primario), el aumento de DMO es una expresión de otros factores, quizás favorecidos por la inhibición farmacológica de la resorción ósea (efecto secundario deseable).

1998

EVOLUCIÓN DENSITOMÉTRICA E INCIDENCIA DE FRACTURAS EN 1 GRUPO DE PACIENTES OSTEOPÉNICAS POSTMENOPÁUSICAS. D. Moncét, C. Goodall, B. Oliveri, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas, U.B.A., y Centro de Osteopatías Médicas, Bs.As., Argentina. e-mail: osthclinuba@ciudad.com.ar

La osteopenia puede definirse como disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por debajo a 1 desvío estándar con respecto a la DMO promedio del adulto joven (T-score) con ausencia de fracturas no traumáticas. Objetivo: evaluar la evolución densitométrica y clínica de mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteopenia. Población y Métodos: Mujeres postmenopáusicas (>18 meses de amenorrea) con un T-score de DMO de columna lumbar y/o cuello femoral menor a 1, sin tratamiento los 6 meses previos y con seguimiento densitométrico y radiológico por lo menos de un año. Se analizaron 266 historias de mujeres con diagnóstico de osteopenia. Se descartaron 96 pacientes: 36 por menopausia precoz, y 60 por causas secundarias de osteopenia. Se excluyeron 118 pacientes por abandono de seguimiento o controles incompletos. Resultados: se analizaron 52 historias. La edad de las pacientes fue de 61.1 ±5.7 años (X±1DS), con 11.2±6 años de menopausia. Recibieron tratamiento 43 pacientes y 9 no tuvieron tratamiento. Cinco pacientes con tratamiento presentaron fracturas durante su seguimiento (9.6%). Éstas fueron 1 de radio, 1 de húmero y 3 aplastamientos vertebrales. Las pacientes fracturadas tenían 61.8±8.9 años con 14±8 años de menopausia, comparado con las no fracturadas de 61±5.4 años con 10.9±5.8 años de menopausia. El tiempo de seguimiento promedio por paciente fue de 3 años con una incidencia de fracturas de 1.6 fractura por año/paciente. Los resultados de DMO (T-score) fueron los siguientes:

	BASAL	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS
C. LUMBAR	-2.5±0.6	-2.6±0.6	-2.3±0.6	-2.4±0.64
C. FEMORAL	-2.6±0.8	-2.6±0.7	-2.2±0.82	-2.5±0.47

Conclusiones: 1) el tratamiento a 3 años con distintos esquemas en pacientes osteopénicas postmenopáusicas mantuvo la DMO y la incidencia de fracturas fue de 1.6 fracturas por año/paciente. 2) La incidencia acumulativa en un promedio de 3 años de seguimiento de fracturas vertebrales y no vertebrales fue de 9.6% comparada con un estudio multicéntrico (n=994) cuya incidencia fue de 10.6% con tratamiento y 17.3% con placebo en un período similar. Los controles en el 44% de los pacientes fueron incompletos.

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO (FR) COMO DETERMINANTES DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO) VERTEBRAL L-2-L-4. M. Morosano, A. Masoni, R. Bocanera, R. Tozzini, R.C. Puche. Centro de Estudios del Climaterio (CEC) y Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas, U.N.R. Rosario.

Objetivos: analizar la influencia de distintos factores de riesgo sobre el contenido mineral óseo (CMO) de las vértebras lumbares L-2-L-4 en pacientes postmenopáusicas. Métodos: los datos fueron obtenidos mediante anamnesis, examen físico, cuestionarios de frecuencia de comidas y de actividad física (preguntas concernientes al trabajo, actividades recreativas y horas de descanso). La densidad ósea de columna lumbar fue medida mediante DEXA posteriormente a la evaluación física. Los métodos estadísticos utilizados fueron: técnica de análisis multivariado de componentes principales (SPAD. N) y análisis de regresión múltiple. Resultados: Se estudiaron los siguientes factores de riesgo en 46 pacientes postmenopáusicas: edad (años), peso (Kg.), talla (m), ingesta calórica (Kcal/día) ingesta cálcica (mg/día), ingesta proteica (g/día), actividad física (Kcal/día), índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) años de menopausia, número de partos, meses de lactancia, ingesta de alcohol (ml/día), ingesta de café (ml/día), tabaco (en número de cigarrillos consumidos/día). Los tres últimos FR no fueron considerados en los estudios estadísticos debido a la baja frecuencia encontrada en la población estudiada. La técnica de análisis multivariado de componentes principales permitió identificar dos subpoblaciones definidas en función de los siguientes FR: diferencia en peso corporal, ingesta calórica, cálcica y proteica e índice de masa corporal. El CMO de estos dos grupos (variable no incluida en el análisis) las identifica como osteopénicas (CMO: 0.832 ± 0.07 g/cm<sup>2</sup>) y osteoporóticas (CMO: 0.653± 0.05 g/cm<sup>2</sup>), coincidente con el consenso de la OMS. Por otra parte la relación entre los FR y el CMO se estudió mediante regresiones múltiples. Al dividir la muestra en osteopénicas y osteoporóticas, según consenso de la OMS, la influencia de los FR resultó significativamente diferente en ambos grupos. Mientras que en las osteopénicas (n=19) todos los FR estudiados justifican un 90% de la variancia del CMO, en las osteoporóticas (n=27) sólo el índice de masa corporal, número de partos y meses de lactancia justifican un 30% de la variancia del CMO (los demás FR fueron eliminados por no demostrar relaciones significativas). Conclusiones: El algoritmo derivado de los FR permite diferenciar a las pacientes osteopénicas de las osteoporóticas. El resultado de la aplicación del algoritmo sin recurrir al CMO, coincide con el criterio enunciado en el consenso de la OMS. La población de pacientes osteopénicas estaría afectada por FR sobre los que es posible operar preventivamente, no así en la población de osteoporóticas.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES JUGADORAS DE HOCKEY SOBRE CÉSPED QUE COMENZARON SU ENTRENAMIENTO EN LA NIÑEZ. A. Wittich, B. Oliveri, A. Bagur, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

La mayoría de los estudios orientados a determinar el efecto del ejercicio en la masa ósea han sido realizados en jugadores deportistas profesionales de alto rendimiento, revelando un incremento significativo de la masa ósea, la cual podría disminuir el riesgo de fractura. Sin embargo pretender que la población general realice una actividad física como estos deportistas es utópico. El objetivo del presente estudio transversal fue determinar el estado de masa ósea en jugadoras de hockey amateur quienes comenzaron su entrenamiento en la infancia, sin una excesiva exigencia, continuándolo hasta el momento del estudio. Once (11) jugadoras de hockey sobre césped fueron incluidas en el estudio, edad 20.8 ± 1.9 años (X± DE). La edad promedio de inicio del entrenamiento deportivo fue a los 6 años, con 6 horas semanales hasta la edad de 12, incrementando a 10 horas semanales posteriormente. Los resultados se compararon con sujetos normales, estudiantes universitarios (edad: 21 ± 1.4

años) que no hacían ningún tipo de actividad física apareados por peso, altura y BMI. Se determinó DMO en esqueleto total y subregiones y la composición corporal con un densitómetro Lunar DPX-L.

Los resultados fueron los siguientes:

DMO	Jugadoras	Controles	P
ET	1.22±0.75	1.12±0.66	< 0.005
Brazos	0.89±0.06	0.84±0.06	< 0.05
Piernas	1.29±0.07	1.15±0.09	<0.001
Tronco	1.03±0.05	0.91±0.06	< 0.001
Pelvis	1.30±0.09	1.10±0.09	< 0.001
Columna	1.23±0.86	1.08±0.11	<0.003
cabeza	2.12±0.16	2.21±0.07	NS
Tej. Graso	13.1±3.4	14.2±3.4	NS
Tej. Magro	37.9±2.1	35.9±3.2	NS

Las jugadoras tuvieron valores de DMO significativamente más elevados que los controles en todas las áreas estudiadas con excepción de la cabeza. No tuvieron retraso en la menarca y todas fueron eumenorreicas. Los resultados obtenidos en este estudio demostraron el efecto beneficioso de este deporte amateur sobre el esqueleto cuando se lo practica en forma continua desde la infancia a pesar de que la falta de diferencia en el porcentaje de tejido graso y el estado eumenorreico de las jugadoras indican un grado de actividad física moderado.

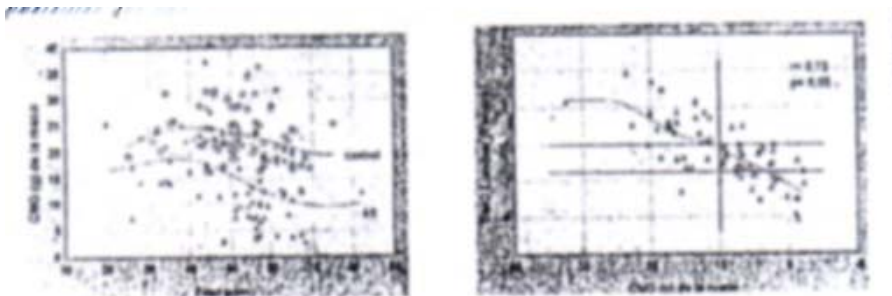
DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE LA MANDÍBULA (DMOM) POR ABSORCIOMETRÍA RADIOLÓGICA DUAL (DEXA) EN SUJETOS NORMALES Y DESDENTADOS. D. Argüello, A. Sánchez, A. Contigiani, N. Contigiani, B. Santone. Centro de Endocrinología y Centro de Estudios Avanzados de Odontología, Rosario.

Con el objeto de evaluar la aplicación de la DEXA al estudio de la calidad del hueso maxilar en pacientes pasibles de implantes dentales se determinó la DMOM de la región basal de las ramas mandibulares horizontales de 44 sujetos normales, con todas sus piezas dentarias o, a lo sumo, con hasta 3 piezas faltantes (26 mujeres, 18 varones, edades entre 40 y 70 años). Se utilizó un densitómetro Norland XR-26. Los sujetos no padecían enfermedades ni tomaban medicamentos capaces de afectar la DMO. En todos se determinó, además, la DMO del cuello femoral (DMOF). La DMOM fue de 1,434±0,292 g/cm<sup>2</sup> en mujeres normales y 1,249±0,364 en desdentadas (p = 0,053); 1,583±0,200 en varones normales y 1,644±0,407 en desdentados (p: n.s.). En ambos sexos, las DMOF de sujetos desdentados fueron significativamente menores (p < 0,05) que las de los testigos. En mujeres, pero no en varones, se observaron asociaciones significativas entre DMOM y DMOF (r = 0,42) y entre DMOM y edad (r = -0,46). Conclusión: la DMOM por DEXA está notablemente conservada en la región basal de la mandíbula, constituida predominantemente por hueso cortical, en varones adultos. El método no es suficientemente sensible para separar sujetos desdentados de testigos sanos.

2000

DENSITOMETRÍA ÓSEA DE MANO EN ARTRITIS REUMATOIDEA. V. Marcos, A. Cavallo, G. Sequeira, E. Roldán, E. Kerzberg. Servicio de Reumatología. Hospital J.M. Ramos Mejía, Centro de Referencia en Osteoporosis del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

La artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica que afecta con frecuencia a las manos. La osteoporosis (OP) ha sido descrita en la AR en relación a la actividad de la enfermedad o como complicación del tratamiento. La densitometría ósea (DMO) por DEXA es el método de elección para el estudio de la densidad mineral en OP. La DMO de mano (DEXA) es una técnica que por el momento se halla limitada a la investigación y aquí se aplica para estudiar la DMO de mano en pacientes con AR. Se estudiaron 71 pacientes con diagnóstico de AR que cumplieren 4 ó más criterios del Colegio Americano de Reumatología. Se realizó DMO de columna AP, cuello de fémur y mano izquierdos. Los datos se compararon con un grupo control de 71 pacientes estudiados en igual período, sin enfermedad reumatológica conocida, que hubiesen concurrido para el estudio de OP y cuya DMO de columna y fémur fuese normal, a quienes se les realizó una DMO de mano. La concentración mineral ósea (CMO) de pacientes con AR fue significativamente menor que los controles (14,5 vs 23,0; p<0,0001) (fig. izq.). Los años de menopausia, el consumo de corticoides y el número de articulaciones inflamadas fueron contribuyentes menores a la pérdida de CMO en la mano. La osteoporosis en columna o cadera fueron contribuyentes mayores a la pérdida de CMO en la mano con una correlación de 0,73 y 0,75 respectivamente (p<0,05). Los pacientes con AR y OP tuvieron una CMO significativamente menor que los pacientes con AR sin OP (7,7 vs 16,8; p<0,0001) (fig. der.). La inflamación o las alteraciones funcionales y el consumo de corticoides repercuten en el metabolismo óseo en AR. Esta repercusión es dramática en los pacientes que además tienen OP.



**RECUPERACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA POSTPARATIROIDECTOMÍA: EL CRÁNEO TIENE EL MAYOR INCREMENTO.** A. Bagur, S. Di Gregorio, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Buenos Aires, Argentina

Los estudios previos sobre la recuperación de masa ósea postparatiroidectomía (postPTx) fueron realizados en pacientes con hiperparatiroidismo leve o moderado y evaluando en su gran mayoría la columna lumbar y el cuello femoral. El objetivo del presente estudio fue evaluar la recuperación de las subáreas del esqueleto total en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HP 1°) severo (calcemias >12 mg/ml). Se revisó la evolución de 6 pacientes con HP 1° (5 mujeres y 1 hombre). La densidad mineral ósea (DMO) fue evaluada por DEXA a los 6, 12, 18 y 24 meses postPTx y los resultados fueron expresados como porcentaje de cambio con respecto al valor basal. Previa a la cirugía el esqueleto total tenía una disminución del 21% comparado con normales de igual sexo y edad. Dentro de las subáreas, la más afectada fue el cráneo (-50%), seguido por la columna total (-28%), las piernas (-27%), la pelvis (-25%) y los brazos (-24%). La tabla muestra la recuperación promedio del esqueleto total y subáreas postPTx

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
	% de cambio con respecto al valor basal			
Esqueleto total	13	22	25	28
Piernas	21	33	42	41
Columna total	22	32	33	41
Pelvis	19	30	32	39
Cráneo	30	47	42	24
Brazos	11	13	24	23

Conclusiones: 1- La recuperación más rápida se observó a nivel del cráneo (47% a los 12 meses). 2- El incremento de la DMO continuó hasta los 18 en casi todas las áreas y hasta 24 meses en columna y pelvis. 3- El exceso de PTH afecta a todo el esqueleto y su recuperación ocurre en todas las áreas afectadas, pero con mayor respuesta en las más afectadas previo al tratamiento quirúrgico. 4- La evaluación del esqueleto total y subáreas es posiblemente el estudio densitométrico más informativo en los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

**LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) DE LOS HOMBRES QUE SUFREN FRACTURAS DE CADERA ES MAYOR QUE LA DE LAS MUJERES.** E. Vega, C. Mautalén, C. Merlo, L. Poitevin. Sección Osteopatías Médicas y División Ortopedia y Traumatología. Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires, Argentina

Debido a la falta de datos publicados, el propósito de este trabajo fue evaluar la DMO en un grupo de hombres con fracturas (Fx) de cadera y comparar los resultados con los obtenidos en mujeres con Fx de cadera. Durante dos años (1998-99) fueron internados en el Hospital 44 hombres con fracturas de cadera ( $\bar{x} \pm 1$  DS:  $78 \pm 8$  años; rango: 64-98). Se obtuvieron mediciones de la DMO de la columna lumbar (L2-L4) y del fémur proximal total por absorciometría de rayos X (Hologic QDR - 1000) en 23 pacientes y 23 controles de similar edad y sexo. Fueron estudiadas además 75 mujeres con fracturas de cadera (Edad:  $76 \pm 7$  años; rango: 66-97) y 39 controles de similar edad. La tabla 1 resume los resultados obtenidos.

HOMBRES	Fx de cadera (23)	Controles (23)	$\Delta$ %	p
Edad (Años)	$76 \pm 9$	$73 \pm 6$		n.s.
DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )				
Cuello	$0.594 \pm 0.069$	$0.774 \pm 0.081$	-23	<0.001
Femoral				
Trocánter	$0.537 \pm 0.068$	$0.688 \pm 0.073$	-22	<0.001
Fémur Total	$0.703 \pm 0.082$	$0.895 \pm 0.109$	-21	<0.001
L2-L4	$0.793 \pm 0.117$	$1.019 \pm 0.087$	-22	<0.001
MUJERES	Fx de cadera (75)	Controles (39)	$\Delta$ %	p
Edad (Años)	$76 \pm 7$	$74 \pm 6$		n.s.
DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )				
Cuello	$0.549 \pm 0.081$ #	$0.710 \pm 0.063$	-23	<0.001
Femoral				

Trocánter	0.456±0.079 ##	0.594±0.072	-23	<0.001
Fémur Total	0.596±0.107 ##	0.783±0.075	-24	<0.001

#p<0.05; ##p<0.001 comparado con la DMO de los hombres con Fx de cadera.

Hombres y mujeres mostraron una disminución estadísticamente significativa de la DMO en todas las regiones del fémur proximal total comparado con los controles de similar edad. El percentilo 90 de los pacientes con fracturas de cadera fue 9.3% mayor en los hombres (0.807 g/cm<sup>2</sup>) que en las mujeres (0.732 g/cm<sup>2</sup>). Estos resultados muestran que los hombres sufren fracturas de cadera con una DMO mayor que las mujeres.

MARCADA RECUPERACIÓN DE OSTEOPENIA AXIAL; EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO. C. Tau, M. Ciocca, M. Cuarterolo, V. Álvarez, C. Mautalén. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Gastroenterol. Hosp. De Pediatría Garrahan, y Osteopatías Médicas, Hosp. Clínicas. Buenos Aires, Argentina.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la masa ósea en niños antes y después del trasplante de hígado (THX). Métodos: Antes del THX, estudiamos 82 niños: 47F, 35M, edad (X±SD): 5.4±5.0 con atresia biliar (AB, n = 44), cirrosis autoinmune (CA, n = 13), cirrosis criptogenética (CC, n = 8), y otras enfermedades hepáticas (n = 17). Se midieron niveles séricos de 25(OH)D. Después del THX, 39 pacientes fueron analizados a 3 (n = 12), 6 (n = 24), 12 (n = 21), 24 (n = 13) y 36 (n = 9) meses. La Densidad Mineral Ósea Lumbar L1-L4 (DMO) fue medida con DEXA (Hologic 1000). Cada niño recibió 2000 UI de vitamina D y calcio 1 g/día. 20 pacientes (24%) fallecieron durante el seguimiento. Resultados: Antes del THX el Z-Score DMO fue -2.0±1.8, n = 82. El Z-Score de DMO estaba positivamente correlacionado con la estatura (r: 0.62, p<0.001), con la 25OHD (r: 0.41, p<0.003) e inversamente con la bilirrubina sérica (r: -0.47, p<0.000). Después del THX, la masa ósea no se correlacionó con las dosis acumuladas de corticoides. El Z-Score DMO no fue diferente antes y a los 3 meses del THX (-2.0±1.7, n.s.) comenzó a aumentar a los 6 m (-1.23±1.2, n.s.) y el aumento fue significativo a los 12 meses (-0.66±1.7, p<0.01), 24 meses (-0.81±1.3, p<0.02) y 36 meses (-0.75±1.0, p<0.02) del THX. Cada niño con AR normalizó la DMO a los 12 meses del THX: -0.45±1.5 vs. -1.3±1.7. Los niños con CA fueron más lentos en mejorar masa ósea. Dos niños tuvieron aplastamientos vertebrales a los 3 y 6 meses del THX. A los niños con CCles llevó más de 2 años en mejorar masa ósea. Los demás niños mejoraron pero no normalizaron masa ósea al año de THX. Conclusiones: La DMO del esqueleto axial está muy disminuida en niños con trasplante de hígado. La osteopenia es un hallazgo en casi todos los pacientes con colestasis severa. Los niños con AR normalizaron la masa ósea después del THX. Un retraso en la recuperación, se observó en los otros pacientes. Hay evidencia de continua recuperación hasta los 36 meses del trasplante hepático.

ANÁLISIS ORIGINAL DE LAS DIFERENCIAS SEXUALES EN LAS ALTERACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS DE PACIENTES CELÍACOS. J.C. Bai, J.L. Ferretti, R. Mazure, P. Tanoue, A. Marino, G. Cointy, H. Vázquez, S. Niveloni, S. Pedreira, E. Mauriño, J.R. Zanchetta. CEMFoC, UNR; Cátedra de Osteología, Fac. de Medicina, Univ. del Salvador; IDIM/FIM, y Hospital "M. Udaondo". Buenos Aires.

La tomografía músculoesquelética permite analizar la osteopatía celíaca más profundamente que la DXA. Estudiamos con ese fin 21 celíacos (6 hombres y 15 mujeres) de 21-56 años, al diagnóstico y tras 1 año de dieta sin gluten, y 350 controles normales cubriendo un rango de edades de 6 a 87 años. La afectación inicial tendió a ser mayor en las mujeres. El Ca y la 25-OH-D3 séricos bajaron paralelamente. La PTH sérica fue inversa a la calcemia, y correlacionó con todas las alteraciones observadas. Los cambios post-tratamiento en estos indicadores y en la fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, reflejaron la magnitud de sus alteraciones basales. La enfermedad redujo el área, el CMO, la DMO volumétrica (vDMO) y los momentos de inercia para flexión y torsión (MI, indicadores del diseño metafisario) de la región cortical radial (pQCT). Las correlaciones entre vDMO total y MI (curvas de "masa" / "distribución") mostraron un diseño metafisario afectado en los celíacos, independientemente de su masa ósea. Los MI y la relación MI / área cortical (normalmente altos en varones) fueron más bajos en los hombres y rebeldes al tratamiento. En las mujeres, en cambio, bajó más la vDMO total (que la dieta corrigió), con variación suave de los MI's. Los indicadores tomográficos de resistencia ósea (BSI's) variaron como los MI's. Los valores basales y los cambios en las áreas musculares del muslo y del psoas (QCT) correlacionaron con los de la vDMO trabecular vertebral L3 y cortical del cuello femoral, respectivamente. Esto evidencia en forma original un doble mecanismo patogénico para esta osteopatía: 1. la respuesta paratiroidea a la hipocalcemia aumentaría el turnover óseo cortical (baja calidad mecánica de la compacta, efecto compensable metabólicamente y más evidente en las mujeres); y 2. el debilitamiento muscular crónico (baja estimulación del mecanostato óseo) afectaría el desarrollo metafisario y la masa trabecular, de forma menos reversible y más evidente en los hombres. Por eso, la evaluación esquelética en los celíacos debe comprender 1. el estado de la masa y la arquitectura cortical y trabecular, y 2. la correlación entre el estado esquelético y el de la musculatura regional.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA. V. Bellomio, A. Spindler, M. Baigorria, E. Lucero, A. Berman, S. Paz, O. Berardinelli, M. Santana. Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Tucumán. Tucumán, Argentina.

EL propósito de este estudio fue evaluar Densidad Mineral Ósea (DMO) y marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con hemofilia A severa. Material y métodos: se evaluaron 19 pacientes de sexo masculino con hemofilia A severa, edad x 23 años (DS = 9.25), comparados con 19 varones sanos de similar edad, talla y peso (grupo control). La DMO de columna lumbar y cuello femoral se midió con absorciometría de rayos x de doble Fotón (LUNAR DPX). Se determinó calcio, fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y deoxipiridinolina urinaria. Resultados: las articulaciones más comúnmente afectadas fueron rodillas (95%) y tobillos (87.5%). Todos los pacientes fueron independientes en las actividades de la vida diaria. Todos fueron HIV negativos, 14 de ellos positivos para anticuerpos contra hepatitis C y 1 positivo para anticuerpos contra hepatitis B, ninguno presentó alteraciones en la función hepática. La DMO de columna lumbar (L2-L4) fue de x 1.050 g/cm<sup>2</sup> (DS = 0.22) Z Score



x -0.93, hubo diferencia significativa con el grupo control  $p < 0.02$ . La DMO de cuello femoral fue x 0.820 gr/cm<sup>2</sup> (DS = 0.14), Z Score x -2.02, hubo diferencia significativa con el grupo control  $p < 0,0002$ . No hubo diferencia entre los grupos para calcio, fosfatasa alcalina y osteocalcina. La deoxipiridinolina urinaria estuvo elevada en los pacientes hemofílicos x 11.5 nmol/mmol creatinina (rango de referencia 2.3-5.4 nmol/mmol creatinina), (DS = 9.27)  $p < 0.02$ . Conclusiones: La densidad mineral ósea estuvo significativamente disminuida en los pacientes con Hemofilia A severa comparados con el grupo control. El incremento de deoxipiridinolina urinaria podría explicar la osteopenia, la que podría deberse a un aumento en la resorción ósea.

**EFFECTO DE LA TERAPIA CORTICOIDEA EN LOS HUESOS DE NIÑOS TRASPLANTADOS RENALES.** T. Pasqualini, J.R. Ferraris, A.M. Galich, E.J.A. Roldán. Deflazacort Study Group. Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

El tratamiento con corticoides (CS) favorece el retardo de crecimiento, la aparición tardía de la pubertad y altera la composición corporal, incluyendo la masa muscular. CS tienen un efecto catabólico directo sobre la calcificación y promueven la apoptosis de los osteocitos, células que actúan como sensores de deformación ósea. Por lo tanto, la ganancia de resistencia ósea por unidad de masa muscular puede alterarse por los efectos de los CS sobre los osteocitos. Estudiamos 29 niños 3(1.5-8.6)(mediana y rango) años post-trasplante renal; 16 niños con metilprednisona (MP) desde el Tx (grupo:MP) y en 13 la MP había sido reemplazada por deflazacort(D)1.1(0.9-2.2) años antes del estudio(grupo D). Se estudiaron las variables óseas por DEXA, (DPX-L, Lunar Corp) y por pQCT (XCT3000, Norland-Stratec). Los resultados evaluados por pQCT fueron comparados con los de 28 niños normales. Al momento del estudio, ambos grupos, MP y D tenían (media±ds) 10.6 ± 2.3 y 11 ± 2.5 años, SDS de talla -3 ± 1.1 y -2.1 ± 0.8 ( $p < 0.05$ ), creatinina sérica 1 ± 0.3 y 1 ± 0.3mg/dl y dosis de corticoides equivalentes de 0.2 ± 0.1mg/kg/día de MP y 0.27 ± 0.1mg/kg/día de D. La relación lineal normal observada en los controles entre contenido mineral óseo (WBMC)/masa muscular (TBMM) (DEXA) no se observó en los niños con CS. A nivel de la medio-diáfisis tibial (pQCT), la resistencia ósea a la torsión (SSIp) fue significativamente más baja que en los controles apareados por edad (SSIp en D: 713.9± 273.3mm<sup>3</sup>, y en MP: 602.1±125.5 mm<sup>3</sup>; medias  $p < 0.18$ ; varianza  $p < 0.01$ ). Sin embargo, relacionando los datos con la correspondiente área de sección muscular, los niños con D fueron similares a los controles ( $p = ns$ ), por el contrario los niños con MP presentaron valores más bajos. La sección transversal de alto contenido mineral óseo a nivel cortical de ambos grupos con CS mostró una media 37% más baja que los controles ( $p < 0.001$ ); hallándose también una diferencia significativa entre ambos grupos con CS (MP: 119.9±21.7mm<sup>2</sup>, D: 141.8±41.4mm<sup>2</sup>; media  $p < 0.10$  y varianza  $p < 0.05$ ). La densidad volumétrica ósea cortical de ambos grupos con CS no fue diferente a la de los controles. Conclusiones: Ambos grupos de niños con CS presentaron alteración en la adquisición de resistencia ósea a la torsión a nivel de la medio-diáfisis tibial. Este efecto puede ser secundario al retraso y/o alteración del desarrollo muscular. Sin embargo, en los niños con MP se observó una alteración adicional en la relación músculo/hueso.

**INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN MUJERES PERI Y POSMENOPAUSICAS SANAS, SIN MEDICACIÓN CON ACTIVIDAD ÓSEA.** J.L. Mansur, G.L. Araujo, E.J.A. Roldán. Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata y Departamento de Farmacología Clínica, Gador S.A. Buenos Aires, Argentina.

Objetivos: Establecer la relación entre los cambios y en el peso corporal y la variación en la DMO de columna lumbar (CL), cuello de fémur (CF) y trocánter (T). Material y métodos: Se evaluaron datos de 423 mujeres (M) peri y postmenopáusicas sanas sin terapia antiosteoporótica y con un consumo promedio de Ca de 500 mg/día, a las que se le realizaron 2 densitometrías en un intervalo  $\geq 1$  año. Se determinaron antecedentes clínicos, peso, talla, BMI, DMO-CL y F por DEXA (Lunar, DPX). Para el análisis, las M fueron separadas en 3 grupos según los cambios en el peso ocurridos entre la 1° y la 2° DEXA: G1 (c/pérdida de peso >3 kg), G2 (sin cambios significativos, +3 kg) y G3 (c/aumento de peso >3 kg). Resultados: La edad varió entre 35 y 82 años y el tiempo de menopausia fue 0-43 años. Las M con pérdida de peso (G1) presentaron una caída de la DMO en los 3 sitios estudiados comparativamente mayor con respecto a las otras M. En trocánter la diferencia fue estadísticamente significativa (\* $p < 0.05$ , tabla).

Tiempo medio: 2.5 años	DMO-CL	DMO-CF	DMO-T
G1: pérdida peso (>3 kg)	-0.94% (n: 41)	-1.04% (n: 39)	-2.57% (n: 39)
G1: sin cambios (+3 kg)	-0.85% (n: 281)	-0.23% (n: 68)	0.29% (n: 267)
G1: aumento peso (>3 kg)	-0.33% (n: 88)	-0.41% (n: 88)	0.12% (n: 88)

Independientemente de la variación en el peso, la pérdida anual de la DMO en CL y T fue significativamente mayor en los primeros 5 años de menopausia y en CL entre aquellas M <55 años y con mayor DMO-CL basal ( $p < 0.05$ ). Por regresión múltiple los mejores, aunque débiles predictores sobre la variación de la DMO, fueron años de menopausia y DMO basal para CL, DMO basal para CF, explicando el 9% de la variabilidad de la DMO de ambos sitios y variación del peso corporal, años de menopausia y DMO basal para trocánter, explicando el 12% de sus cambios. Conclusiones. Las mujeres que bajaron de peso presentaron mayor pérdida ósea, principalmente en el trocánter. En este sitio, las M sin cambios o con aumento del peso no presentaron pérdida ósea. Estas observaciones sugieren el mayor impacto de los cambios en el peso sobre las variaciones en la DMO de trocánter.

**DIFERENCIA DE DENSIDAD MINERAL OSEA ENTRE LAS VERTEBRAS.** M.C. Cianciosi, J.L. Mansur. Centro de Endocrinología y Osteoporosis. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: En las densitometrías óseas (DO) de columna lumbar se informa habitualmente el promedio de la densidad mineral ósea (DMO) de la región L2-L4 (Lunar, Norland) o L1-L4 (Hologic). Cuando la diferencia entre las vértebras es importante es usual excluir del análisis a alguna de ellas e informar el promedio de las restantes. Esto es causado habitualmente por artrosis, aplastamientos, etc. El objetivo del estudio es analizar cuál es la máxima diferencia de DMO existente entre L2, L3 y L4, y entre L1 y el promedio L2-L4 en mujeres postmenopausicas. Pacientes y métodos: analizamos prospectivamente las DO de 500 mujeres postmenop. (Lunar

DPX) y establecimos la diferencia máxima entre L2, L3 y L4 en el valor % del joven. Cada 1 % es igual a 0.012 g/cm, y una diferencia del 10 % es igual a 1 D.SD. Luego comparamos el valor % de L1 con el promedio % de L2-L4. Además de analizar los datos del grupo completo las dividimos en tertiles por edad, por peso corporal y por DMO. Resultados: 1) Máxima diferencia entre L2, L3 y L4: Promedio = 9,81 % (D.S.:6,5). Incidencia acumulativa: ≤ 2 % en 7 % de las pacientes, ≤ 4 % en 23.4 %, ≤ 6 % en 36.6% ≤8% en 50.0 %, ≤10% en 62,2%, ≤15% en 83.0%. En el tercio de mujeres de mayor edad (>65 años) la diferencia fue mayor (11.2%) vs. otros tertiles, y no hubo dif. en los tertiles de peso y DMO. 2) Diferencia entre L1 y el promedio L2-L4: Promedio = 6.4 %. Este valor fue, ≤6% en el 62.2 % de las pacientes, y < 10 % en el 78.2 %. La diferencia fue mayor en el tercio de mayor edad (prom: 7,9 %) vs. otros, y en mujeres con DMO normal (promedio: 7,2 %) vs. osteopor. (5.6 %). Conclusiones: la incidencia de DMO diferente entre L2, L3 y L4 es alta, un 50% de las pac, tiene una diferencia > del 8% y un 37.8% la tiene > del 10% (que equivale a 1 DS). Del mismo modo, 21.8 % tienen una dif. entre L1 y el promedio L2-L4 mayor del 10 % (común en osteoartritis de columna). Debemos tener precaución al elegir que vértebras informamos, ya que por un lado la precisión disminuye si elegimos menos de tres vértebras, pero por otro sobrevaloramos la DMO falsamente si incluimos otras con valores muy diferentes. Como no hemos encontrado reportes sobre el tema (no se ha establecido cuando una diferencia es importante), este estudio puede contribuir a comenzar a evaluar este tema.

¿ES APLICABLE EL T-SCORE PARA EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN LATINOAMÉRICA? J. Somoza, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

En 1992 un grupo de especialistas convocados por la OMS dictaminó que las mujeres de raza blanca cuya densidad mineral ósea (DMO) estaba 2.5 o más DS por debajo de la DMO promedio de las mujeres jóvenes (T-score -2.5) tenían osteoporosis. Estar entre -1.0 y -2.5 implicaba tener osteopenia. Esta definición sobresimplificada se justificaba por el loable intento de que el tratamiento de los pacientes con osteopenia severa fuera reembolsada por los entes aseguradores, en aquellos países que exigen ese tipo de definición. Defectos de esta definición entre otros: 1) No definía el área ni aparato de medición 2) Inducía a diagnosticar como osteoporosis otras enfermedades (endócrinas, nutricionales, digestivas, renales) 3) sólo utilizable en mujeres blancas. Su aplicación indiscriminada en Latinoamérica, un continente de población racial heterogénea (blanca, indígena, negra) corre el riesgo de ser aún más negativa. Estudios efectuados en regiones de México y Argentina, entre otros, demostraron que las mujeres normales tienen valores substancialmente diferentes a los valores de la población blanca de USA (que son los valores de referencia de los equipos de densitometría) invalidando por lo tanto el uso directo del T-score. A juicio de los autores en Latinoamérica se requeriría: 1) Determinar por región y grupo racial los valores de DMO en el esqueleto axial (columna y cadera) de la población normal y de los pacientes con fracturas osteoporóticas. 2) En base a estos datos determinar el nivel de osteopenia que requeriría tratamiento preventivo. 3) Limitar el diagnóstico de "osteoporosis" a los pacientes con osteopenia y fracturas por fragilidad ósea, descartando por historia y laboratorio bioquímico, otras enfermedades que causen osteopenia 4) Utilizar todos los equipos (periféricos, ultrasonido, etc.) sólo como "screening" no diagnóstico 5) Utilizar valores absolutos de DMO (en g/cm<sup>2</sup>) y graduar la osteopenia en porcentaje de disminución 6) Desterrar el uso de desvíos estándar en la práctica clínica por ser incomprensible para los pacientes.

2001

DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). A. Spindler, B. Bellomio, S. Paz, A. Berman, E. Lucero, M. Santana. Pos Grado Reumatología, Facultad de Medicina, Tucumán.

El tratamiento de LES con corticosteroides se asocia entre un 30 a 50% a disminución de la DMO. Sin embargo su frecuencia en mujeres premenopáusicas (PrM) es discutido. Objetivo: Evaluar la DMO de columna lumbar y cuello femoral en pacientes (ptes) con LES, (PrM). Material y método: Se incluyeron 31 pacientes PrM con LES (criterios ACR). Se determinó DMO de columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (CF) por absorciometría de doble fotón de rayos x (LUNAR DPX). Se excluyeron ptes posmenopáusicas, insuficiencia renal y otras patologías o drogas que puedan alterar el metabolismo óseo. DMO se correlacionó con la edad, el tiempo de evolución del LES, dosis máxima y dosis acumulativa de prednisona (PDN). Resultados: La edad media de los ptes. fue de 32 años (DS 9.38), el tiempo de evolución del LES x 5.7 años (DS 4.9), la mediana de dosis máxima de PDN fue de 40 mg/día (2-60) y la dosis acumulada de PDN fue de 6.2 g (DS 6.8) DMO media de L2-L4, de los 31 ptes., fue 1.128 g/cm<sup>2</sup> (DS 1.95), T-score x -0.18. El T-score en 22 ptes. (71%) fue normal x 0.04, en 8 (25.8%) hubo osteopenia x -2.14 (DS 0.61) y en 1 pte. (3.2%) Osteoporosis x -2.6. En CF la DMO media fue 0.978 (DS 1.6) T-score x -0.05. El T-score en 26 ptes. (84%) fue normal x 0.05 y en 5 (16%) hubo osteopenia T-score x -1.63. Valores de Osteopenia u Osteoporosis se encontraron solamente en quienes recibieron PDN en dosis superior a 10 mg / día (p = 0.04) La correlación entre dosis acumulativa de PDN y DMO fue no significativa. No hubo correlación significativa entre tiempo de evolución del LES con DMO de L2-L4 (p = 0.06) ni con DMO de cuello femoral (p = 0.2). Conclusiones: En nuestra serie, la frecuencia de Osteopenia fue baja. El tiempo de evolución del LES no se asoció con DMO. Dosis diaria de Prednisona superior a 10 mg/día se asoció con disminución de DMO en L2-L4.

2002

PÉRDIDA ÓSEA POSTMENOPÁUSICA EN DIFERENTES ÁREAS ESQUELÉTICAS: LA MÁS ELEVADA SE OBSERVA EN EL TRIÁNGULO DE WARD Y LA MENOR EN EL TROCÁNTER. A. Bagur, B. Oliveri, C.A. Mautalen, D. González. Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina

La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en los primeros años de la menopausia se ha estudiado en la columna lumbar y cuello de fémur. No hay datos precisos sobre la pérdida de DMO en trocánter, triángulo de

Ward y cadera total. Objetivo: Evaluar la pérdida de DMO en columna lumbar (L2-L4), cuello de fémur, triángulo de Ward, trocánter y fémur total en mujeres en los primeros 12 años desde el comienzo de su menopausia. Se estudiaron en un corte transversal 235 mujeres postmenopáusicas que realizaron mediciones de su DMO para evaluar su masa ósea. Las mismas no recibían medicamentos que puedan afectar la masa ósea. Se excluyeron 38 mujeres por presentar valores que diferían, más o menos 2 DS, del valor promedio del grupo para su edad y que tuvieran un peso inferior a 40 Kg. o superior a 90 Kg. La DMO fue evaluada por DXA (Lunar Prodigy). Las características generales de la población fueron ( $x \pm 1DS$ ): Edad  $55.3 \pm 3.5$  años (rango 51 a 60), peso  $67 \pm 2$  Kg., talla  $157 \pm 1$  cm. En los primeros 12 años postmenopausia se observó una pérdida de la talla de 2 cm. y el peso se incrementó en 5 Kg. El porcentaje de pérdida ósea en columna y áreas del fémur proximal durante los primeros 12 años desde la menopausia comparados con los valores premenopáusicos fueron: L2-L4 -16.0%, cuello de fémur -13.6%, triángulo de Ward -23.6%, trocánter -8.0%, fémur total -10.0%. El porcentaje de pérdida de DMO anual en la menopausia inicial (1 a 4 años) intermedia (5 a 8 años) y tardía (9 a 12 años) se detalla en la siguiente tabla:

Años post menopausia	L2-L4	Cuello de fémur	Triángulo de Ward	Trocánter	Fémur total	Promedio todas las áreas
Inicial n=77	-2.8	-1.3	-3.6	-1.3	-0.8	-1.96
Intermedia n=65	-1.5	-1.9	-3.0	-0.6	-1.5	-1.70
Tardía n=55	-1.3	-1.6	-2.0	-0.9	-1.1	-1.38

Conclusiones: 1- La pérdida de DMO fue aproximadamente tres veces mayor en el triángulo de Ward que en el trocánter. Las disminuciones en columna lumbar, cuello de fémur y fémur total fueron intermedias entre dichos valores. 2- La pérdida de masa ósea disminuye con los años de menopausia, superando el 1% anual en todas las áreas estudiadas (salvo trocánter) diez años después del comienzo de la menopausia.

2004

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (HC) SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN NIÑOS CON DEFICIENCIA DE HC (DHC). A. Keselman, H. Cassinelli, A. Martinez, J.J. Heinrich. División de Endocrinología, Hospital de Niños "R Gutiérrez", Buenos Aires. Argentina.

Los niños con DHC tienen una menor DMO que los niños sanos de su misma edad, en parte debido al retraso de su maduración esquelética. Para evaluar el efecto de la terapéutica con HC sobre la mineralización ósea, se midió la DMO en siete niños prepúberes con DHC con edades entre 8 y 15 años, en tratamiento con HC recombinante humana a una dosis de 1UI/Kg. de peso corporal/semana. La DMO (gr/cm<sup>2</sup>) se midió en columna lumbar (CL)(L2-L4) y esqueleto total (ET) al inicio y a los 12 y 24 meses de tratamiento, con un densitómetro de rayos-x. Los resultados son expresados como score de desvío standard (SDS), en relación a los valores promedio de referencia para niños de su misma edad cronológica (EC) y edad ósea (EO). Resultados:

DMO	Basal	12 meses	24 meses
CL/EC	-1.31 $\pm$ 1.65	-1.58 $\pm$ 1.26	-1.03 $\pm$ 1.19
CL/EO	0.20 $\pm$ 0.59	0.11 $\pm$ 0.80	0.66 $\pm$ 0.83
ET/EC	-1.24 $\pm$ 1.20	-1.30 $\pm$ 1.48	-1.07 $\pm$ 1.04
ET/EO	-0.23 $\pm$ 1.0	0.12 $\pm$ 0.68	0.26 $\pm$ 0.45

La DMO en CL y ET, en relación con la EC, estaba significativamente reducida, tanto al inicio como a los 12 y 24 meses de reemplazo ( $p < 0.05$ ). En cambio en relación con la EO ( $n=5$ ) la DMO no fue diferente en ninguno de los tiempos estudiados. Doce y 24 meses de tratamiento con HC no modificaron significativamente la DMO. Sin embargo, se observó que a los 24 meses del tratamiento con HC se produjo el mayor porcentaje (%) de incremento en la DMO de CL:  $17.31 \pm 6.61$  ( $p < 0.05$ ). Conclusión: Los niños con DHC tienen una DMO reducida con relación a su EC, pero adecuada de acuerdo a la EO. El reemplazo adecuado con HC puede mejorar la DMO en niños con DHC aunque posiblemente requiera mayor tiempo de tratamiento.

CAMBIOS EN LA DENSIDAD ÓSEA LUEGO DE LESIONES EN LA MÉDULA ESPINAL. R. Capigliani, E. Roldán, V. Montanero, F. Madueño, R. Luchini. Instituto de Tecnologías Especiales. UAI. Rosario

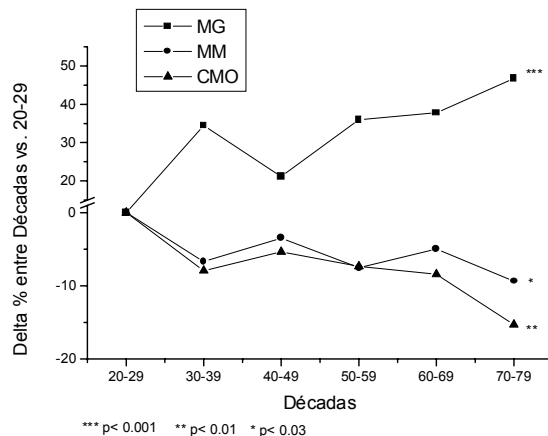
Propósitos: Evaluar la pérdida ósea en la columna vertebral, luego de lesiones medulares (LME) con tomografía computada cuantitativa (QCT). Los estudios con DEXA para la evaluación de osteoporosis por desuso, luego de LME, describen pérdida general de densidad mineral ósea (DMO) excepto en la columna lumbar. La pérdida de BMD vertebral, luego de LME no ha sido descrita. Esta aparente conservación de la masa ósea en la LME es única y no ha sido vista en las osteoporosis secundarias a trastornos metabólicos, a pesar de que los marcadores de resorción y formación ósea se encuentran alterados. Las formaciones de hueso heterotópico contribuyen con las mediciones de DMO por DEXA, ya que se trata de una técnica de proyección. El hueso trabecular es más severamente afectado en la mayoría de las formas de osteoporosis, las variaciones de la porción trabecular están enmascaradas por el hueso cortical, por consiguiente disminuye la sensibilidad para detectar tempranamente la pérdida de hueso. Métodos y materiales: se observaron 6 sujetos adultos cuyas edades oscilaron entre 28 y 53 años ( $\frac{1}{2}$  de 42.39 años), con LME. Se les efectuaron cortes de QCT (incluyendo a la zona de la lesión), en la mitad de las vértebras, con un espesor de 10 mm, con phantom calibrador externo. Para las mediciones de BMD, se excluyeron con ROI. las zonas con patrones trabeculares anormales, causados por la/s fractura/s (compresión, remoción de tejidos grasos, depósitos quirúrgicos, u otros elementos que pudieran alterar los datos). En cada paciente se seleccionaron las vértebras desde T12 a L4. La DMO promedio del hueso trabecular de estos pacientes fueron comparada con valores de referencia de la misma edad (VRME), y con los

valores obtenidos con DEXA de columna lumbar (L1-4). Resultados: La DMO promedio del hueso trabecular en los cuerpos D 12 - L4 se halló más baja que en los VRME, 57,3% de los mismos ( $p < 0,001$ ). Los valores de DMO cortical sin variación significativa. Los resultados de DXA, no demostraron pérdida ósea significativas, 93% de VR ( $p > 0,01$ ). Conclusión: ocurre Osteopenia trabecular en la columna vertebral luego de LME. El estudio con QCT del hueso trabecular es más precisa y sensible para evaluar los cambios de densidad mineral ósea vertebral luego de LME.

2005

COMPOSICIÓN CORPORAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HOMBRES : CAMBIOS A TRAVÉS DE LAS DECADAS. VALORES DE REFERENCIA. J.M. Deferrari, S.R. Mastaglia, M.S. Parisi, M. Seijo, M.C. Fernández, A. Bagur, B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

La valoración de la composición corporal (CC) y de la densidad mineral ósea (DMO) por DXA es de gran utilidad en la práctica clínica. Los tres componentes de la composición corporal (CC): masa grasa (MG), masa magra (MM) y contenido mineral óseo (CMO), varían a través de las décadas y pueden mostrar diferentes cambios por regiones. Para analizar las modificaciones en las distintas patologías es necesario establecer valores de referencia en la población clínicamente sana local. Objetivos: 1) Establecer los valores de referencia de CC (MM, MG y CMO) y DMO de esqueleto total y sub-áreas en hombres clínicamente sanos de 20 a 79 años 2) Evaluar los cambios a través de las décadas estudiadas. Población: Se invitó a participar a 151 hombres caucásicos de 20 a 79 años(a) con un índice de masa corporal (IMC) de  $20 \pm 2.1$  a  $26.1 \pm 2.0$   $\text{Kg/m}^2$ ;  $p < 0.01$ ). En la CC la MG total mostró un aumento de 6.7 Kg (de  $14.3 \pm 5.7$  a  $21.0 \pm 4.1$ ;  $p < 0.001$ ) principalmente por la MG de tronco (+70%). La MM total disminuyó ~ 5 Kg ( $56.0 \pm 3.5$  a  $51.2 \pm 4.7$ ;  $p < 0.05$ ) fundamentalmente por disminución de la MM periférica: ~3 Kg en piernas (-16%;  $p < 0.0001$ ) y 1.3 Kg en brazos (-9%;  $p < 0.002$ ). El CMO total disminuyó ~ 500 mg ( $3.3 \pm 0.4$  a  $2.8 \pm 0.2$ ;  $p < 0.01$ ), con disminución significativa en todas las áreas. Figura:  $\Delta$  (%) entre todas las décadas vs. 20-29 de MG, MM y CMO de cuerpo entero



UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA Y GEOMETRIA EN MUJERES CON FRACTURAS DE CADERA. M. Seijo, A. Bagur, F. Solis, C.A. Mautalen, B. Oliveri. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA.

Tanto la densidad mineral ósea (DMO) como la geometría de la cadera han demostrado ser factores independientes relacionados con el riesgo de fractura de cadera. Los parámetros que involucran a la geometría de la cadera podrían ser diferentes de acuerdo a que el paciente presenta una fractura de cadera cervical o trocantérica. Objetivos: 1) Evaluar las diferencias de la DMO y la geometría de cadera entre mujeres post menopáusicas normales (sin fracturas) y mujeres post menopáusicas osteoporóticas con fracturas de cadera (FC) recientes. 2) Evaluar si la medición de la longitud del eje de la cadera es un parámetro útil en la predicción de fracturas de cadera. 3) Comparar la DMO y la geometría de la cadera entre mujeres con FC trocantéricas ocervicales. Población: Se estudiaron 18 mujeres con FC recientes atraumáticas, en las cuales se estudió la cadera contralateral. La edad promedio fue de  $70 \pm 8$  años ( $X \pm DS$ ) (rango 58 a 88 años). El grupo control (C) estaba formado por 71 mujeres normales post menopáusicas con igual rango de edad que las pacientes fracturadas. Métodos: Se estudió DMO y geometría femoral por DXA (Lunar Prodigy). Se evaluaron los siguientes parámetros: DMO del cuello femoral (CF), triángulo de Ward (W), trocánter (T), fémur total (FT), cuello de fémur

superior (CFS) y cuello de fémur inferior (CFI), y en la geometría: longitud del eje de la cadera (LEC), sección transversal del momento de inercia (SMI) y sección transversal de las áreas del cuello femoral (SACF). Resultados: las pacientes con FC tuvieron una talla mayor que el grupo control ( 1.57 vs 1.53±0.06 m, p<0.05) y un peso menor (62.6vs 68.3kg , p <0.02). El índice de masa corporal (IMC) era menor en las pacientes con FC).

La tabla muestra las diferencias entre la DMO y la geometría de las pacientes con FC y mujeres C (X ± DS)

Grupos	Control	FC	% Diferencia
DMO Cuello Fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0,813 ± 0,09	0,689 ± 0,10 **	- 15
DMO Cuello Superior del Fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0,659 ± 0,09	0,509 ± 0,07**	- 23
DMO Zona Inferior del Cuello (g/cm <sup>2</sup> )	0,971 ± 0,11	0,864 ± 0,14*	- 11
DMO Trocánter (g/cm <sup>2</sup> )	0,732 ± 0,10	0,548 ± 0,11**	- 25
DMO Total (g/cm <sup>2</sup> )	0,889 ± 0,11	0,693 ± 0,12**	- 22
SACF (mm <sup>4</sup> )	8,63 ± 2,28	8,71 ± 3,15	+ 0.9
SMI (mm <sup>2</sup> )	120,87 ± 16,04	107,63 ± 21,39*	- 11
LEC (mm)	102,01 ± 4,43	110,14 ± 6,96**	+ 8

\* p<0.0003 \*\*p<0.0001 FC vs C

Se destaca que dentro de las áreas del CF, el CFS es el área de mayor disminución de DMO (-23%). La DMO del trocánter presentó la mayor disminución con respecto a las otras áreas (-25%). El LEC fue mayor en las pacientes con FC (+ 8 mm). Se compararon las pacientes con FC trocántéricas vs cervicales. Las únicas diferencias significativas que se obtuvieron fueron que las pacientes con FC trocántéricas tenían una mayor edad ( 82.4 ± 2.8 vs 70.3 ± 8.2 años, p < 0.0004) y menor peso (59.2 ± 10.6 vs 66.4 ± 9.2 kg). La talla aunque no fue significativa fue menor (-9 mm) en las pacientes con FC trocántéricas ( 1.51 ± 0.10 vs 1.60 ± 0.01 m, p NS). La DMO de las diferentes áreas del fémur, fueron menores en las pacientes con FC trocántérica (~ -5%) y el LEC levemente mayor en las pacientes con FC cervicales.(+ 0.6 mm) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Conclusiones: El CFS fue el área de mayor discriminación diagnóstica (-23%) en las pacientes con FC versus los C., sitio donde podría iniciarse la fractura. Con respecto a las otras áreas femorales el trocánter presentó la mayor disminución de DMO (-25%). La LEC fue mayor en las pacientes con FC. Un índice que combine DMO y geometría podría ser un buen predictor de fracturas de cadera.

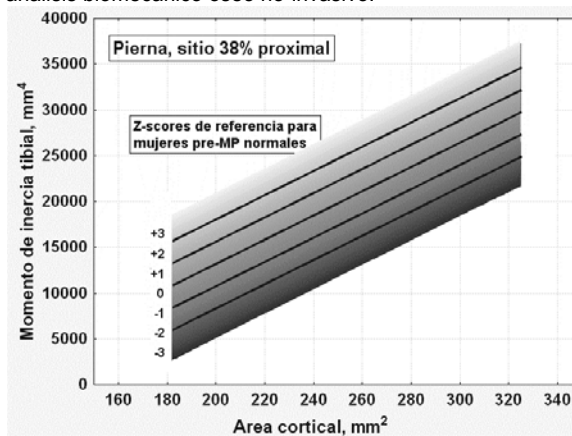
CURVAS DE REFERENCIA NORMALES PARA EL DIAGNOSTICO DENSITOMETRICO DE LA PROPORCIONALIDAD OSTEOMUSCULAR PARA DISTINGUIR ENTRE OSTEOPENIAS MECÁNICAS Y SISTÉMICAS. R. Capozza, F. Cointy, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, UNR, Rosario

Las relaciones hueso-músculo pueden estudiarse mediante DXA determinando las masas mineral (CMO) y magra (MM) del cuerpo. Habíamos demostrado que CMO y MM correlacionan linealmente en cuerpo entero y miembros superiores e inferiores (CE,MS,MI) de más de 4.000 individuos de 2 a 87 años, con ordenadas decrecientes en sentido: mujeres pre-MP > mujeres post-MP = hombres > niños/niañas [ Bone, 1998 y 2004]. El paralelismo entre estas curvas sugirió la regulación común de la masa ósea en función de la fuerza muscular (mecanostato óseo). Las diferencias en ordenadas indicaron la modulación hormonal (positiva, estrogénica) de esa regulación. Este trabajo analiza esas correlaciones (curvas BMC-LM), determinadas (equipo GE-Lunar DPX-Plus), y la evolución etaria del cociente BMC/LM (curvas BMC/LM-edad), en CE, MS y MI de 3.063 adultos normales (472 hombres, 1035 mujeres pre-MP y 1556 post-MP de 20-85a), para extender esa evidencia, y para confeccionar cartas Z-scorizadas de referencia de las mismas para diagnóstico comparativo. Las curvas BMC-LM, positivas y paralelas para los 3 grupos, confirmaron lo anterior (Tabla). Las gráficas de MI mostraron la menor dispersión y pasaron por el origen. En MS, las diferencias intersexuales se invirtieron, quedando los hombres en primer lugar. Regresiones múltiples mostraron escasa interacción independiente de peso, altura o edad con esas relaciones. La masa grasa interactuó significativamente sólo en mujeres post-MP. Las curvas BMC-edad, aplanadas en los hombres, mostraron la influencia de los estrógenos en las mujeres. Las ecuaciones de ajuste de cada curva se determinaron mediante software ad-hoc. Con esas referencias, se establecieron 6 bandas fiduciales, limitadas por los límites de ±1, 2 y 3 DS de los datos alrededor de las curvas (1, 2 ó 3 Z-scores; ejemplo en la Figura). En base a esos datos desarrollamos un software original, que calcula Z-scores individuales de las relaciones BMC-LM, y posiciona el caso en la correspondiente gráfica, específicamente para sexo, región y aparato empleado, a partir del CMO y la MM de la región estudiada, el sexo, y el estado reproductivo si es femenino, para aparatos GE-Lunar. Proponemos estas referencias originales para evaluar en qué medida la masa ósea (CMO) respeta la proporcionalidad natural antropométrica con la masa muscular en individuos problema, con especificidad de sexo y estado reproductivo, dentro de las referidas edades, y para aparatos similares. Las referencias más confiables serían las cartas para MI. Las diferencias entre datos de MS y MI pueden evaluar una interacción del peso corporal con los resultados. Como diversos factores endocrino-metabólicos pueden alterar la proporcionalidad hueso-músculo por desviar el punto de referencia del mecanostato, las cartas permitirían diferenciar osteopenias de causa puramente mecánica, vectorial (desuso), con Z-scores tendiendo a cero, y de causa sistémica, no-direccional (endocrino-metabólicas), con Z-scores bajos en proporción con la intensidad del trastorno causal. Se identificarían así osteopatías con tratamientos críticamente diferentes (fisioterápico en las primeras, farmacológico en las segundas), empleando únicamente DXA.

EVALUACION ORIGINAL DE LA FRAGILIDAD ÓSEA, DEL ESTADO DEL MECANOSTATO Y DE LAS INTERACCIONES MECÁNICO-SISTÉMICAS EN EL ESQUELETO HUMANO ADULTO. R. Capozza, G. Cointy, M. Morosano, A. Massoni, S. Ferretti, S. Feldman, N. Fracalossi, M. Ferretti, G. Marchetti, R. Tozzini, J. Ferretti. Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, UNR.

La resistencia de un hueso a la fractura depende únicamente de la rigidez intrínseca y de la distribución espacial de su material duro según la dirección de las cargas de fractura. Sólo la modelación y la remodelación pueden afectar esas propiedades, en tanto se las module direccionalmente en sitios mecánicamente significativos. Las contracciones musculares aportan el principal estímulo direccional esquelético, en función del cual el mecanostato orienta la modelación / remodelación para optimizar la resistencia ósea. El entorno endocrino-metabólico sólo ejerce efectos sistémicos, no-direccionales, cuyo impacto mecánico dependerá del azar circunstancial; por eso se lo considera perturbador del control biomecánico óseo. En consecuencia, para evaluar y monitorear la resistencia ósea se deben evaluar en conjunto al menos 4 aspectos complementarios del accionar del mecanostato: 1. la calidad del material y del diseño óseos (eficiencia del sistema); 2. la intensidad de la estimulación mecánica (su input); 3. la direccionalidad de la modelación/remodelación (su estado funcional), y 4. las eventuales interferencias sistémicas sobre osteocitos/blastos/clastos (su setpoint). Este trabajo define algunos indicadores osteomusculares de estos 4 aspectos determinados por pQCT en 4 sitios en piernas en 40 hombres, 60 mujeres pre-MP y 100 post-MP normales de 20-87a, en forma de cartas Z-scorizadas, suficientes para evaluar:

1. La eficiencia del mecanostato: El producto de la vDMO cortical (indicador de calidad material) por el momento de inercia tibial (MI, indicador de eficiencia del diseño óseo) origina un indicador de resistencia (Bone Strength Index, BSI). La Z-scorización de los valores normales de vDMO, MI y BSI obtenidos y de su evolución post-MP ofrece referencia para evaluar la resistencia ósea y sus 2 determinantes exclusivos.
2. El input del mecanostato: La correlación Z-scorizada entre el área seccional muscular de pantorrilla (y) y la talla (x) permite estimar la fuerza muscular.
3. El estado funcional del mecanostato: Correlaciones Z-scorizadas entre la distribución del tejido compacto tibial (MI, y) y su masa (área cortical, x1, Figura) o su calidad (vDMO cortical, x2) permiten evaluar la capacidad esquelética para redistribuir la compacta en función de su disponibilidad o de su rigidez, respectivamente.
4. El setpoint del mecanostato: a. Correlaciones Z-scorizadas entre la masa (área, y1), el diseño (MI, y2) o la resistencia ósea (BSI, y3) y el área muscular (x) permiten evaluar la influencia muscular sobre esas propiedades, y su alteración por factores no mecánicos (sistémicos) b. Correlaciones Z-scorizadas entre CMO total de regiones tibiales con proporcionalidad córtico-trabecular biomecánicamente previsible permiten evaluar déficit relativos de masa de tejidos con distinta sensibilidad a los entornos mecánico y sistémico. Desarrollamos además un software original para calcular Z-scores individuales en base a estas referencias y mostrarlos como marcas en una planilla de perfil diagnóstico (Tabla), para definir y monitorear integradamente 1. la fragilidad ósea; 2. su etiopatogenia directa; 3. el estado funcional del sistema que los regula, y 4. la naturaleza mecánica (desuso) o sistémica (metabólica) de la osteopenia causal. Estos desarrollos se presentan como un recurso diagnóstico original, sencillo y eficaz para el análisis biomecánico óseo no-invasivo.



Informe de perfil diagnóstico	Z-score de pierna					
	-3	-2	-1	0	+1	+2
Indicadores de masa ósea						
vCMO total						
vCMO o vDMO trabecular						
vCMO o área cortical						
Indicador de diseño						
Momento de inercia seccional (MI)						
Indicador de calidad material						
vDMO cortical						
Indicador de resistencia						
Bending or torsional BSI, torsional SSI						
Indicador de fuerza muscular						
Área seccional muscular						
Interacciones músculo / hueso						
Área cortical / área muscular						
Diseño diafisario (MI) / área muscular						
Resistencia ósea (BSI) / área muscular						
Relaciones mecanostáticas						
Curva de distribución (MI) / masa (área cortical)						
Curva de distribución (MI) / "calidad" (vDMO cortical)						
Relación masas trabecular / cortical						

Sobrero, S. De Grandis, P. Armelini, N. Tolosa de Talamoni. Hospital de Niños. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC Univ. Católica, Córdoba, Argentina

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) son aquellos nacidos con un peso o talla inferior a la correspondiente a su edad gestacional. El tamaño corporal está asociado con la densidad mineral ósea (DMO), que a su vez está determinada por factores genéticos y ambientales. El objetivo del trabajo fue determinar la DMO y variables bioquímicas del metabolismo fosfocálcico en niños PEG y su relación con genotipos del receptor de vitamina D (VDR) y de estrógenos (ER). Se estudiaron 72 niños que incluyeron controles, PEG con recuperación postnatal (PEG-CR) y PEG sin recuperación (PEG-SR). Se evaluaron parámetros antropométricos y bioquímicos (calcemia, fosfatemia, PTH, osteocalcina y beta cross-laps por ECLIA, IGF-I y IGFBP3 por IRMA y la subunidad ácido lábil (SAL), por EIA). A partir de ADN aislado de sangre entera, se determinaron los genotipos del VDR y de ER utilizando las enzimas de restricción Bsm-I y Fok-I (VDR) y Pvu-II y Xba-I (ER). La DMO (Z-score) se analizó en columna lumbar y cuello de fémur con un densitómetro de absorción de rayos X de energía dual (Norland). La DMO de niños PEG-SR fue estadísticamente menor a la de niños PEG-CR y controles ( $p < 0.01$ ). Los niños PEG-SR mostraron valores séricos de IGF-I, IGFBP3 y SAL más bajos con respecto a los controles y a los PEG-CR ( $p < 0.01$ ). La distribución genotípica de los sitios polimórficos de los genes de VDR y ER no mostró diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, en el grupo control se observó una mejor DMO femoral en aquellos niños con genotipo Ff con respecto a los niños FF (Z score: Ff: 0,10 FF: -1,28,  $p < 0,05$ ). En los demás grupos hubo una tendencia de mejor Z score de DMO de cuello femoral en heterocigotas y peor en FF. En conclusión, los niños PEG-SR presentan variables bioquímicas del sistema IGF que los diferencian de los controles y PEG-CR e inferior DMO tanto en cuello femoral como en columna lumbar. En cuanto a la asociación entre DMO y genotipos de VDR, el genotipo Ff correlaciona con una mejor DMO de fémur en niños controles, e igual tendencia se observó en los grupos PEG-CR y SR.

METABOLISMO OSEO Y MINERAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: INFLUENCIA DE LA COMPOSICION CORPORAL. M.S. Parisi, S.P. Díaz, M.C. Fernández, J.M. Deferrari, M. Seijo, J. Somoza, A. Bagur, F. Michelli, B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden del movimiento con temblor, rigidez, akinesia y pérdida de los reflejos posturales, provocando inmovilidad y frecuentes caídas. Se ha descrito aumento de la incidencia de fracturas de cadera relacionada con: densidad mineral ósea (DMO), calcemia, vitamina D, parathormona (PTH), PICP, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución, menopausia, edad y estadio Hoehn-Yahr. Se ha sugerido la presencia de obesidad sarcopénica en estos pacientes. Los estudios previos no son controlados. Objetivo: Determinar la composición corporal (CC) en pacientes EP, comparada con controles sanos, y estudiar su relación con la afectación esquelética y del metabolismo mineral. Materiales y métodos: Pacientes:  $n=24$  (14M, 10H), diagnóstico de EP, edad (57-85a). Criterios de exclusión: enfermedades o medicación que afecten el metabolismo óseo y mineral, abuso de drogas u alcohol, enfermedad maligna. Controles sanos:  $n=108$  (53M, 55H), 50-80a,  $IMC \geq 20$  y  $\leq 30$ . Se midió CC (DEXA) de cuerpo entero (DMO: densidad mineral ósea, CMO: contenido mineral óseo, MM: masa magra, MG: masa grasa) en pacientes y controles. Se calculó el Zscore respecto de la media por década en los controles. Se excluyeron, 4 pacientes >de 80a por no poseer controles. En los pacientes se realizaron RX de columna dorsolumbar y laboratorio: calcemia, calciuria, fosfatemia, 25OHD, PTHmm, fosfatasa alcalina total (FAL) y ósea (FAO). Resultados: Se excluyeron 2 pacientes con hiperparatiroidismo primario. 3 pacientes tenían fractura vertebral, 9/22 (41%) antecedente de fractura, 6 del total de las fracturas (16) en 4 pacientes (18%) eran osteoporóticas. La calcemia, fosfatemia, FAL y FAO eran normales. 4 pacientes presentaron hipercalciuria, 1 hipocalciuria y otros 3 niveles de PTHmm levemente aumentados.

Tabla 1: pacientes divididos según niveles de vitamina D.

25OHD (ng/ml)	n	%	
<10	3	13.6	Deficiencia
$\geq 10$ y <20	11	50.0	Insuficiencia
$\geq 20$ y <30	4	18.2	
$\geq 30$ y <40	4	18.2	
$\geq 40$	-	-	

Los niveles de 25OHD correlacionaron positivamente con CMO, contenido de calcio total y niveles de FAL. Los niveles de PTHmm se correlacionaron negativamente con CMO, contenido de calcio total, MM, talla. El tiempo de evolución correlacionó negativamente con la MG y el % de grasa corporal. La DMO correlacionó positivamente con todas las variables de CC ( $p < 0.05$ , todas las correlaciones, Rho de Spearman).

Tabla 2: variables de CC entre los pacientes y controles de la misma edad (57-79a)

	Parkinson (n=22)	Parkinson MG Zscore <-1 (n=10)	Parkinson 25OHD <20ng/ml (n=14)	Controles (n=88)
EDAD (años)	67.3±6.8	66.9±8.1	68.8±6.7	66.7±6.2
PESO (kg)	64.2±12.2	54.8±9.4**	63.5±12.5	68.6±9.5
TALLA (m)	1.62±0.09	1.61±0.10	1.60±0.09	1.63±0.09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±3.9	21.0±1.9**	24.6±4.2	25.9±2.3
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1.057±0.158	0.973±0.164**	1.014±0.145*	1.107±0.113
Z DMO	-0.64±1.65	-1.45±1.59**	-0.93±1.88*	0.09±0.86
CMO (g)	2333±640	2075±711#	2159±543	2452±527
Z CMO	-0.45±1.36	-0.98±1.39###	-0.62±1.52	0.08±0.98
MM (g)	43373±8664	40897±7858	42165±7698	44545±8652

Z MM	-0.21±0.98	-0.15±0.94	-0.08±0.91	0.05±0.96
MG (g)	18281±7707	11552±3810**	18893±8268	21829±5491
Z MG	-0.85±1.7#	-2.41±1.11**	-0.77±1.86	0.03±0.99

Mann-Whitney #p=0.053; ##p=0.054, \*\*p<0.01 and \*p<0.05 vs controles

Tabla 3: grado de afectación de DMO y de las variables de CC en función del Zscore

Z-score	DMO	CMO	MM	MG
≤-1	45%	27%	18%	45%
≤-2	18%	14%	5%	27%

CONCLUSIONES: Los pacientes con EP presentaron: gran variabilidad de DMO y CC, alta incidencia de fracturas y elevada incidencia de insuficiencia-deficiencia de vitamina D. La afectación esquelética en la población estudiada se debe principalmente a los niveles inadecuados de vitamina D. Cuando existe alteración de la CC, la disminución de la masa grasa en función del tiempo de evolución de la enfermedad, se relaciona con una menor masa ósea.

RELACION ENTRE CALCIFICACIONES DE LA AORTA ABDOMINAL Y DENSIDAD MINERAL OSEA TRABECULAR LUMBAR MEDIDA POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA CUANTITATIVA (QCT). M.J. Pozzo, M.P. Lozano, V. Ilera, H. Claus Hermberg. Servicio de Endocrinología. Hospital. Alemán. Buenos Aires

El envejecimiento se asocia a un aumento de la prevalencia de osteoporosis y de calcificaciones aórticas, pero aún no se ha establecido en forma inequívoca si ambos procesos están interrelacionados. La disparidad de las observaciones reportadas depende en gran medida de la distinta sensibilidad de los métodos utilizados para visualizar la calcificaciones. Objetivo: evaluar la relación entre la densidad mineral ósea trabecular de la columna lumbar y la presencia de calcificaciones, aprovechando la sensibilidad de la tomografía computada para visualizarlas. material y metodos: se evaluaron 498 mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años a las que se le realizó una densitometría ósea (DMO) por tomografía computada cuantitativa (QCT) de columna lumbar en forma consecutiva desde marzo de 2004 a agosto 2005. Las determinaciones de DMO se obtuvieron con tomógrafo Siemens Somatom Plus y un fantoma de referencia para calibración fue utilizado para cada corte (provisto por Dr. Christopher Cann, Universidad de California, San Francisco) Se obtuvieron cortes axiales a nivel de la mitad de los cuerpos vertebrales de L1 a L4. Los resultados de DMO fueron expresados en mg/ cm<sup>3</sup>. Los mismos cortes fueron utilizados para el estudio de las calcificaciones aórticas, las que fueron evaluadas en forma semicuantitativa. En cada corte la calcificación se graduó asignando una puntuación de 0.5 por cada 1/4 de circunferencia calcificada. Ello determinó una puntuación entre 0 (ausencia de calcificación) y 2 (anillo completo) para cada corte y un SCORE entre 4 y 8 que resulta de la sumatoria de los 4 cortes. Los datos referidos al hábito de fumar, medicaciones y comorbilidades fueron obtenidos mediante cuestionario. El mismo fue utilizado para excluir pacientes con enfermedades o medicaciones conocidas que afecten el metabolismo óseo. Se consideraron tabaquistas las mujeres que fumaban más de 5 cigarrillos /d, dislipidémicas las que tomaban hipolipemiantes e hipertensas los que lo referían en el cuestionario o tomaban drogas antihipertensivas Resultados: La correlación de Spearman mostró r: -0.43 con p<0.01 que se pierde ajustando la DMO a la edad. Visto que el 71% de la población tenía un SCORE ≤ 1 se categorizó a la misma en dos grupos según el Score de calcificación. Grupo A: SCORE ≤ 1 y grupo B: SCORE ≥1. La DMO de ambos grupos siguió una distribución normal con las siguientes medias y DS: Grupo A: 85 +/- 26 y Grupo B: 63±22. La diferencia entre medias fue significativa (p<0.001) Esta diferencia se mantuvo con significancia a nivel p =0.02 ajustado a edad, dislipidemia e hipertensión arterial. Cuando se agrega el tabaquismo al modelo de ajuste la significancia disminuye (p=0.05)

Conclusion: en la población estudiada las calcificaciones aórticas y la DMO correlacionaron en forma inversa. El grupo de mujeres con mínimas calcificaciones o sin ellas tuvieron una media de densidad mineral ósea significativamente mayor. Esta diferencia se mantiene cuando se ajusta a los demás factores predictores de calcificaciones vasculares (edad, dislipidemia, hipertensión arterial y tabaquismo).

## DENSITOMETRÍA EN NIÑOS

[Volver a índice](#)

1998

DENSIDAD MINERAL OSEA EN COLUMNA LUMBAR, CUELLO FEMORAL Y ESQUELETO TOTAL EN NIÑOS NORMALES ARGENTINOS: ESTUDIO COLABORATIVO. H Cassinelli, J.J Heinrich, A. Miglietta, A. Mondino, P. Quiros, F. Moreno, D. Quiros. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires. Hospital IZ Materno-Infantil, Mar del Plata, Hospital de Niños de Rosario. Argentina.

Utilizando un equipo de densitometría de rayos-X (Lunar DPX-L) se determinó la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), esqueleto total (ET) en 148 niños sanos (69 mujeres, (M), 79 varones (V) entre 4 y 18 años de edad, residentes en la Capital Federal, Conurbano Bonaerense, Mar del Plata y Rosario. Resultados: DMO en gr/cm<sup>2</sup> (Media ± DS)(n)

	CL	CF	ET
4 – 6 años M	0.559±0.1 (9)	0.633±0.2 (8)	0.760 ± 0.08 (8)
V	0.574±0.08 (11)	0.758±0.2 (6)	0.790 ± 0.04 (7)



7-8 años M	0.694±0.09 (11)	0.755±0.1 (10)	0.812±0.06 (9)
V	0.638±0.1 (10)	0.730±0.08 (8)	0.808±0.1 (9)
9-10 años M	0.706±0.1 (11)	0.749 ± 0.1 (9)	0.843 ± 0.04 (9)
V	0.753±0.06 (13)	0.815±0.04 (9)	0.885±0.04 (10)
11-12 años M	0.831±0.1 (8)	0.805±0.1 (8)	0.899±0.07 (7)
V	0.791±0.08 (14)	0.896±0.09 (14)	0.930±0.06 (14)
13-14 años M	1.015±0.1 (13)	0.957±0.1 (11)	1.018±0.1 (11)
V	0.908±0.1 (6)	1.025±0.1 (6)	1.204±0.1 (5)
15-16 años M	1.118±0.1 (10)	1.049±0.1 (9)	1.111±0.1 (9)
V	1.170±0.1 (12)	1.185±0.1 (12)	1.204±0.1 (13)
17-18 años M	1.115±0.2 (5)	1.054±0.1 (5)	1.155±0.1 (5)
V	1.151±0.1 (11)	1.106±0.1 (11)	1.204±0.07 (11)

La DMO aumenta progresivamente con la edad. No se encontraron diferencias entre ambos sexos. La DMO de las tres áreas evaluadas correlaciona positivamente con la edad, el peso y la talla ( $p < 0.0001$ ). La DMO aumenta en las mujeres puberales en el estadio Tanner IV y en Tanner V en los varones. En ambos sexos, entre los 17 y 18 años, la DMO alcanza valores similares a los descritos para adultos entre 20 y 30 años. Estos datos podrían ser utilizados como referencias en nuestra población infantil.

EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA (DMO) EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) Y TRATAMIENTO CON ANALOGO DE LH-RH (A-LHRH). H. Cassinelli, M.E. Escobar, M. Gryngarten, J.J. Heinrich. División de Endocrinología Hospital de Niños R Gutiérrez. Bs.As., Argentina.

Para evaluar el efecto del tratamiento con A-LHRH sobre la mineralización ósea, se midió la DMO en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) en 14 niñas con PPC. El tratamiento se inició ( $X \pm ds$  (rango)) a los  $7.78 \pm 0.7$  años ( $6.9-9.6$ ) de edad cronológica (EC) y se efectuó durante un periodo de  $2.06 \pm 0.8$  años ( $1-3.4$ ). La medición de la DMO se efectuó por densitometría de Rayos-X (Lunar DPX-L) a una EC de  $11.4 \pm 1.1$  años ( $9-13$ ), edad ósea (EO)  $13.2 \pm 0.65$  años ( $12-14$ ); y luego de  $1.6 \pm 0.84$  años ( $1-3$ ) de haber suspendido el tratamiento con el análogo. Ocho niñas habían presentado su menarca. En las 14 niñas se midió la DMO en CL (L2-L4). En 8 se midió además la de CF. Los valores obtenidos se expresaron, de acuerdo a la EC o de la EO, en Z-score relacionado al de los valores de una muestra de niñas normales. RESULTADOS: En todas las niñas la DMO de la CL estuvo por encima de los valores medios normales cuando se la evaluó de acuerdo a la EC (ZCL-EC:  $1.85 \pm 1.2$  ( $0.31-4.26$ )). La DMO del CF mostró valores por debajo de la media en 2/8 pacientes (ZCF-EC:  $0.56 \pm 1.5$  ( $-1.9-2.27$ )). Al comparar los valores obtenidos con los normales de acuerdo a la edad ósea 4/14 en CL y 4/7 en CF estaban por debajo de la media (ZCL-EO:  $0.51 \pm 1.2$  ( $-1.18-3.61$ ), ZCF-EO:  $-0.42 \pm 0.9$  ( $-1.9-0.75$ )). Tanto para EC como de acuerdo a la EO la DMO media de CL y de CF de las pacientes tratadas no fueron distintas a la media normal. Las niñas que habían presentado su menarca tuvieron una DMO en CL mayor que las que no habían presentado menarca, solo cuando se consideró en relación con la EO (ZCL-EO con menarca:  $1.12 \pm 1.3$  vs. ZCL-EO sin menarca:  $-0.24 \pm 0.7 = p < 0.05$ ). CONCLUSION: Estos datos sugieren que el tratamiento de niñas con PPC con A-LHRH durante un tiempo medio de 2.06 años no afecta la DMO evaluada sobre la CL o el CF 1.6 años después de haber suspendido dicho tratamiento. Es necesario efectuar un estudio longitudinal para evaluar con más precisión la dinámica del efecto de esta droga sobre la mineralización del esqueleto

2000

EFFECTO DE LA TERAPIA CORTICOIDEA EN LOS HUESOS DE NIÑOS TRASPLANTADOS RENALES. T. Pasqualini, J.R. Ferraris, A.M. Galich, E.J.A. Roldán. Deflazacort Study Group. Dep. de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

El tratamiento con corticoides (CS) favorece el retardo de crecimiento, la aparición tardía de la pubertad y altera la composición corporal, incluyendo la masa muscular. CS tienen un efecto catabólico directo sobre la calcificación y promueven la apoptosis de los osteocitos, células que actúan como sensores de deformación ósea. Por lo tanto, la ganancia de resistencia ósea por unidad de masa muscular puede alterarse por los efectos de los CS sobre los osteocitos. Estudiamos 29 niños  $3(1.5-8.6)$ (mediana y rango) años post-trasplante renal; 16 niños con metilprednisona (MP) desde el Tx (grupo:MP) y en 13 la MP había sido reemplazada por deflazacort(D)  $1.1(0.9-2.2)$  años antes del estudio(grupo D). Se estudiaron las variables óseas por DEXA, (DPX-L, Lunar Corp) y por pQCT (XCT3000, Norland-Stratec). Los resultados evaluados por pQCT fueron comparados con los de 28 niños normales. Al momento del estudio, ambos grupos, MP y D tenían (media±ds)  $10.6 \pm 2.3$  y  $11 \pm 2.5$  años, SDS de talla  $-3 \pm 1.1$  y  $-2.1 \pm 0.8$  ( $p < 0.05$ ), creatinina sérica  $1 \pm 0.3$  y  $1 \pm 0.3$ mg/dl y dosis de corticoides equivalentes de  $0.2 \pm 0.1$ mg/kg/día de MP y  $0.27 \pm 0.1$ mg/kg/día de D. La relación lineal normal observada en los controles entre contenido mineral óseo (WBMC)/masa muscular (TBMM) (DEXA) no se observó en los niños con CS. A nivel de la medio-diáfisis tibial (pQCT), la resistencia ósea a la torsión (SSIp) fue significativamente más baja que en los controles apareados por edad (SSIp en D:  $713.9 \pm 273.3$ mm<sup>3</sup>, y en MP:  $602.1 \pm 125.5$  mm<sup>3</sup>; medias  $p < 0.18$ ; varianzas  $p < 0.01$ ). Sin embargo, relacionando los datos con la correspondiente área de sección muscular, los niños con D fueron similares a los controles ( $p=ns$ ), por el contrario los niños con MP presentaron valores más bajos. La

sección transversal de alto contenido mineral óseo a nivel cortical de ambos grupos con CS mostró una media 37% más baja que los controles ( $p < 0.001$ ); hallándose también una diferencia significativa entre ambos grupos con CS (MP:  $119.9 \pm 21.7 \text{ mm}^2$ , D:  $141.8 \pm 41.4 \text{ mm}^2$ ; media  $p < 0.10$  y varianza  $p < 0.05$ ). La densidad volumétrica ósea cortical de ambos grupos con CS no fue diferente a la de los controles. Conclusiones: Ambos grupos de niños con CS presentaron alteración en la adquisición de resistencia ósea a la torsión a nivel de la medio-diáfisis tibial. Este efecto puede ser secundario al retraso y/o alteración del desarrollo muscular. Sin embargo, en los niños con MP se observó una alteración adicional en la relación músculo/hueso.

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA (DMO) EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) BAJO TRATAMIENTO CON ANALOGO DEL FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROFINAS (aGnRH). H. Cassineilli, M.E. Escobar, M. Gryngarten, J.J. Heinrich. División de Endocrinología CEDIE, Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

En un estudio previo de corte transversal (XV Reunión AAOMM '98) demostramos que el tratamiento de niñas con PPC con aGnRH, evaluadas al final del mismo, no afectó su densidad mineral ósea. Objetivo: El objetivo del presente estudio es evaluar en forma longitudinal la DMO en niñas con PPC antes y durante la terapia con aGnRH. Pacientes y Método: Ocho pacientes fueron estudiadas previo al inicio del tratamiento, y al año del mismo. La DMO fue medida en columna lumbar (CL) (1.2-1.4) utilizando un densitómetro de rayos X (Lunar DPX-L). Los resultados de cada una de las pacientes fueron comparados con los valores de referencia para su misma edad cronológica (EC) y edad ósea (EO), y los resultados expresados como score de desvío standard (SDS). Resultados: La DMO de CL en relación con la EC fue significativamente mayor que cero, tanto al inicio como al año de tratamiento ( $p < 0.02$ ). En cambio en relación con la EO, la DMO no fue diferente a cero ( $p = \text{ns}$ ). No se encontraron diferencias significativas entre la DMO del inicio y la del año de tratamiento, tanto para EC como para EO (SDS EC:  $1.11 \pm 1.1$  ( $X \pm \text{SDS}$ ) vs.  $1.13 \pm 1.1$ ; EO:  $0.09 \pm 1.1$  vs.  $0.15 \pm 1.0$ ,  $p = \text{ns}$ ). Conclusiones: Estos resultados demuestran que la administración de aGnRH en niñas con PPC, no produce alteraciones de la DMO luego de un año de tratamiento.

## COMPOSICIÓN CORPORAL POR DXA

[Volver a índice](#)

1991

COMPOSICIÓN CORPORAL TOTAL DETERMINADA POR ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X EN MUJERES NORMALES. A. Bagur, C. Mautalén. Laboratorio de Oseopatías Médicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

La absorciometría de rayos X (ARX) permite valorar la composición corporal total o regional con las siguientes ventajas: 1) Requiere sólo 10 minutos de estudio, con una velocidad de rastreo de 16 cm/segundo. 2) La dosis de radiación es mínima (0.005m rem). 3) El coeficiente de variación es 0.8% para la masa magra, 4.8% para la grasa total y 3.5% para el porcentaje de grasa. 4) Simultáneamente determina la densidad mineral del esqueleto. Con un equipo DPX-L Lunar se determinó la composición corporal (masa magra, grasa total y % de grasa) en 101 mujeres normales entre 20 y 70 años de edad. Los resultados ( $X \pm \text{IDS}$ ) divididos por década de edad fueron los siguientes:

Edad	n	Grasa total (kg)	% grasa	Masa magra (Kg)
21-30	19	$19.8 \pm 10.5$	$32.6 \pm 7.0$	$36.2 \pm 3.3$
31-40	20	$17.9 \pm 6.4$	$31.6 \pm 6.7$	$37.6 \pm 3.4$
41-50	20	$21.0 \pm 7.8$	$35.6 \pm 7.2$	$36.4 \pm 3.3$
51-60	24	$25.5 \pm 5.3$	$40.1 \pm 4.7$	$37.6 \pm 3.9$
61-70	18	$27.3 \pm 6.7$	$41.8 \pm 5.1$	$37.3 \pm 3.6$

Conclusiones: 1) La grasa total aumentó aproximadamente un 50% entre la tercera y séptima década. Dicho incremento parece comenzar en la perimenopausa. 2) La masa magra no sufrió modificaciones con la edad. 3) La absorciometría de rayos X permite calcular con precisión y rapidez la composición corporal y determinar simultáneamente la densidad mineral del esqueleto.

1992

COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES NORMALES y OSTEOPORÓTICAS. E. Vega, C. Mautalén, A. Bagur, D. González. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Se determinó la densidad mineral ósea mediante absorciometría de rayos X (DEXA) en un grupo numeroso de mujeres normales y pacientes osteoporóticas con fracturas vertebrales atraumáticas. Se observó un incremento de  $\approx 9.5$  kg de peso corporal y  $\approx 7.5$  kg de tejido adiposo entre la tercera y séptima décadas. El porcentaje de grasa aumentó de 33% a 42%. Sin embargo la masa magra no mostró modificaciones en dichas décadas. La cantidad de grasa total en las mujeres osteoporóticas fue significativamente menor que en los testigos de similar edad y sexo ( $22.4 \pm 1.0$  vs.  $26.6 \pm 1.0$  kg;  $p < 0.01$ ). Sin embargo, la masa magra fue similar en los dos grupos. La disminución de la cantidad de grasa total explica el 74% de diferencia del peso corporal entre las

mujeres osteoporóticas y testigos. La grasa total en 13 pacientes osteoporóticas (30%) fue menor que los valores más bajos encontrados en los testigos y en 20 (45%) fue menor a un desvío estándar de los valores de los testigos. Las pacientes osteoporóticas tuvieron menor masa grasa en las tres subregiones evaluadas pero la diferencia fue mas significativa en el tronco (-18%) y piernas (-17%) que en los brazos (-11%). La masa grasa tiene un efecto protector importante sobre el esqueleto. El mecanismo predominante estaría probablemente relacionado con la conversión hormonal que se lleva a cabo en el tejido adiposo, pero su exacta naturaleza debe ser estudiada.

1993

VARIACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL, EN HOMBRES JÓVENES RESIDENTES DURANTE UN AÑO EN LA ANTÁRTIDA. M.B. Oliveri, C.A. Mautalén, G. Aguilar, F. Agüero. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Instituto Antártico.

La densidad mineral ósea en hombres jóvenes adultos no debe variar anualmente, aunque han sido descritas variaciones estacionales. Se estudiaron 18 hombres clínicamente sanos de 29.8±4.5 años (X ± IDS) basalmente y luego de 1 año de residencia en la Antártida: Base Belgrano n = 10 (78°S) y Base San Martín n = 8 (68°S). Se realizaron estudios de densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (L2-L4), esqueleto total y análisis de la composición corporal (Lunar DPX).

DMO 8mg/cm <sup>2</sup> )	Precampaña	Postcampaña	% Δ	P*
L2-L4	1158 ± 135	1213 ± 134	↑4.8	<0.001
Esqueleto total	1202 ± 83	1221 ± 81	↑1.6	<0.003
Comp. corporal (kg)				
Peso	75.5 ± 10.1	72.5 ± 8.0	↓ 4	0.05
Masa magra	56.8 ± 5.5	56.4 ± 5.1	↓ 0.8	NS
Masa grasa	16.0 ± 6.7	13.3 ± 3.6	↓ 17	<0.04
BMC (gr)	3039 ± 386	3063 ± 388	↑0.2	NS

\* Test Student para muestras apareadas

Hubo un aumento significativo en la DMO de columna lumbar y esqueleto total, y dentro de éste en las áreas de cabeza y piernas sin modificaciones en el resto. Presentaron un descenso de peso con disminución significativa de la masa grasa y conservación de la masa magra. El calcio corporal total aumentó sin llegar a ser significativo. Conclusiones: 1) La DMO de columna lumbar y esqueleto total aumentaron luego de 1 año en la Antártida probablemente debido a la actividad física y a los cambios hormonales durante la estadía en este continente. 2) Hubo un descenso de peso con disminución significativa de masa grasa, por manejo dietético en los últimos meses de la campaña y alto gasto calórico.

1994

EVALUACIÓN MEDIANTE DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO) DE LA ACCIÓN DEL PAMIDRONATO Y LOS ESTRÓGENOS EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. H. Claus-Hermsberg, M.J. Pozzo, M.P. Lozano Bullrich. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Alemán.

El presente constituye un estudio retrospectivo para evaluar el efecto que sobre la DMO han tenido diversas conductas terapéuticas de nuestro servicio en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se incluyeron todas las pacientes a quienes en el período Enero 1992 - Septiembre 1994 se efectuaron por lo menos dos DMO, las que de acuerdo al tratamiento realizado se clasificaron en los siguientes grupos; A) Pamidronato 200 mg + Calcio 1g / diarios (N = 24), B) Estrógenos, diversos esquemas + Calcio 1g / diario (N =13) y C) Sin tratamiento (N = 17). Se descartaron pacientes con insegura adhesión al tratamiento o bajo otros tratamientos por constituir grupos numéricamente pequeños. La DMO se determinó en la columna por TC cuantitativa, utilizando un programa provisto por la Universidad de California, San Francisco. Los valores se expresan en mg/cm<sup>3</sup> K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. El intervalo entre ambas determinaciones de DMO fue de 14.6 ± 4, 19.7 ± 5.8 y 17 ± 6.5 meses (grupos A, B y C respectivamente). Los cambios en los valores de DMO (2do estudio - basal) fueron (X ± DS): 3.96 ± 4.62, -2.37 ± 5.7 y -6.9 ± 4.8 (grupos A, B y C respectivamente). Las diferencias son significativas para A vs. B y B vs. C. El incremento observado en el grupo A no es significativo. Se concluye que durante el período de observación de este estudio, el Pamidronato y los Estrógenos evidenciaron una efectiva actividad antireabsortiva ósea. El seguimiento de los pacientes e incorporación de nuevos continúa con el fin de determinar el efecto a largo plazo de estos fármacos.

1999

COMPARACIÓN DE LA MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL DE ADOLESCENTES VARONES QUE COMIENZAN ENTRENAMIENTO DE FÚTBOL INTENSIVO CON SUS CONTROLES APAREADOS POR EDAD Y SEXO. B Oliveri, C. Mautalén, P. Ortega, F. Solís. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas UBA. B. Aires.

El ejercicio intensivo, durante el crecimiento aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y contenido mineral óseo (CMO). Observamos previamente que los jugadores de 1° división profesional de fútbol (deporte de alto impacto) tienen un incremento significativo de DMO, CMO y área ósea comparado con los controles apareados por sexo, edad e índice de masa corporal (CTI 63,112,1998). La controversia es si el efecto observado puede deberse a la preselección de candidatos con gran predisposición genética para los deportes competitivos. Objetivo: Evaluar si existe diferencia en la masa ósea y composición corporal de un grupo de adolescentes que comienzan el entrenamiento intensivo de fútbol vs. adolescentes con actividad física menor a 3 hs/semana. La DMO (g/cm<sup>2</sup>) del esqueleto total sus subáreas y composición corporal fue medida por DEXA (Lunar DPX-L) en un grupo de adolescentes (n = 23) que comenzaban el entrenamiento en 9° división (jugadores futuros) comparado

con los controles (n = 25) de similar edad, peso, talla e índice masa corporal (IMC). La edad promedio fue 13.8 años en ambos grupos. Los resultados  $X \pm 1$  DS fueron los siguientes:

	IMC	ET	Brazos	Columna	Pelvis	Piernas
Jugadores	20.0	1.174*	$\pm 0.856^{**}$	1.078*	1.256*	1.078*
Futuros	$\pm 0.21$	$\pm 0.017$	$\pm 0.016$	$\pm 0.025$	$\pm 0.021$	$\pm 0.025$
Controles	$19.8 \pm 0.3$	$1.059 \pm 0.013$	$0.789 \pm 0.016$	$0.95 \pm 0.08$	$1.090 \pm 0.021$	$0.954 \pm 0.017$

\*p < 0.001      \*\* p < 0.01 vs. controles.

En los futuros jugadores fue mayor la DMO del ET ( $g/cm^2$ ) (11 %) así como también de las subáreas piernas (16 %) , pelvis (15%), columna (13%) y brazos (8%). La masa magra fue levemente mayor en los futuros jugadores (17.877 vs. 45579kg, p NS) pero la masa grasa fue mayor en los controles (9.506 vs. 5.850kg, p<0.001). Conclusiones: Los adolescentes varones antes de comenzar el entrenamiento amateur intensivo tenían mayor DMO del esqueleto total (principalmente de las subáreas pelvis y piernas). La menor masa grasa en los jugadores futuros sugiere mayor actividad física previa al estudio. Se realizará el seguimiento longitudinal en ambos grupos para evaluar la influencia del entrenamiento de alto impacto sobre las diferencias de DMO y composición corporal.

2000

CURVAS PERCENTILIZADAS DE CMO DE CUERPO ENTERO DE NIÑOS, HOMBRES Y MUJERES PRE- Y POST-MP, EN FUNCIÓN DE LAS MASAS GRASA Y MAGRA, PARA EL DIAGNOSTICO DE OSTEOPENIA POR DXA. R. Capozza, J.L. Ferretti, G. Cointry, E.J.A. Roldán, R. Capiglioni, H. Plotkin, J.R. Zanchetta, H.M. Frost. IDIM/FIM, Fac. de Medicina, USAL, Bs.As., CEMFoC, Fac. de Medicina, UNR, Rosario, Southern Colorado Clinic, Pueblo (CO), USA. Santa Fe, Argentina.

Hemos evidenciado que la masa muscular ajustada a gras (MG) es el principal determinante del CMO del cuerpo humano (DXA, Norland XR-26, n = 1450), independientemente de la edad; y que el sexo y el estado reproductivo afectan la ordenada al origen (no la pendiente) de esa correlación [Bone 22:683, 1998]. En base a esos datos, hemos calculado 1. sendas curvas de referencias normales para niños y niñas, hombres, mujeres pre-MP, y mujeres post-MP, para BMC crudo o ajustado a MG, como gráficas de correlación BMC (y) / masa magra (MM, x) percentilizadas mediante software ad-hoc; y 2. las curvas de referencia percentilizadas de la evolución etaria (2-87 años) del cociente BMC (crudo o ajustado) / MM para varones y mujeres. Las 8 curvas BMC (crudo o ajustado) / MM se ajustaron a funciones lineales. Las 2 curvas etarias del cociente BMC/MM fueron bifásicas, con un 1er. componente a ascendente (BMC crudo) o descendente (BMC ajustado) hasta la pubertad, sin diferencias entre sexos, un 2o. componente horizontal, a valores bruscamente mayores, desde la pubertad hasta los 50 años, más alto en las mujeres, y un 3er. componente descendente (BMC crudo) o ascendente (BMC ajustado) luego de esa edad, que tiende a equiparar nuevamente los valores de ambos sexos. Las curvas BMC/MM permiten calificar datos de BMC según su probabilidad de ocurrencia en base a la MM. Así, un valor absoluto de BMC aparentemente bajo ("osteopéxico" a-priori) podrá considerarse "adecuado" a la musculatura (osteopenia "fisiológica") si su probabilidad es alta, o "inadecuado" (osteopenia "verdadera") si es baja [Frost; Bone 20:385, 1987] según el percentilo resultante. Las curvas etarias del cociente BMC/MM permitirían interpretar esa información según la edad del individuo. Estos recursos originales obviarían el uso de dudosos z- o t- scores para el diagnóstico densitométrico de osteopenia (único posible mediante DXA). El diagnóstico de osteoporosis requeriría curvas similares, pero calculadas para indicadores de resistencia (no de masa) ósea y de fuerza (no de masa) muscular.

COMPOSICIÓN MINERAL Y MUSCULAR EN MUJERES ESTUDIADAS POR DEXA, DISTINGUIENDO LA OSTEOPENIA VERDADERA DEL BAJO VOLUMEN ÓSEO. S.F. Montoya, E.J.A. Roldán, E.M. Kerzberg, G. Sequeira. Centro de Referencia para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis, Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires y Dpto. de Reumatología, Hospital J.R. Mejía. Buenos Aires, Argentina.

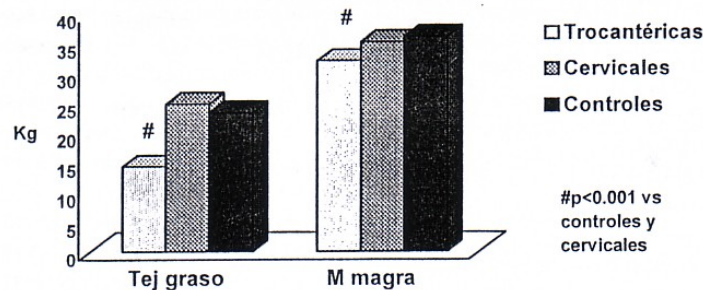
absorciometría dual de rayos-x (DEXA) es actualmente el método más aceptado para clasificar a un paciente en la condición de osteopenia y osteoporosis, siguiendo los criterios de la OMS. No obstante, existe preocupación por la posibilidad de falsos positivos. Es necesario distinguir a los que presentan baja masa ósea actual por exceso de pérdida (osteopenia verdadera) de aquellos con baja masa por escaso desarrollo (bajo volumen). Estos últimos reflejan la adaptación a un bajo estímulo arquitectónico (genético + adquirido) no necesariamente expuestos a un mayor riesgo de fracturas de baja energía. El mayor contribuyente a la arquitectura ósea es la actividad muscular, por lo que se postula que las personas con osteopenia verdadera tienen menos masa ósea que la esperada por el desarrollo de su masa muscular. Por ello, se estudió la composición corporal, y la DMO de la columna lumbar y el cuello del fémur de 200 mujeres derivadas al Centro con un sistema Lunar IQ (Lunar Corp, Madison, USA). Las variables fueron analizadas por ajuste por cuadrados mínimos y pruebas t para promedios. Se efectuaron regresiones lineales y correlaciones múltiples. Mediante la clasificación de la OMS se detectaron 13 osteoporosis en la muestra. La curva de ajuste muestra una cierta dependencia entre la DMO lumbar y del respectivo t-score con la masa magra total, a expensas de las pacientes de menos masa corporal (r = 0.51; p<0.001). Las pacientes con menos masa magra total presentan un definido mayor porcentaje de masa muscular (r = 0.72; p<0.001). A efectos de verificar la interrelación hueso/músculo se calcula la pendiente del contenido mineral total (g)/masa muscular (Kg), hallándose solo a 7 pacientes por debajo de -2DS del promedio de la muestra. Estos pacientes son los que presentan menos contenido mineral para la masa muscular actual (osteopenia + fragilidad). Dentro del grupo de "osteoporóticos" (OMS), estos pacientes se diferencian por tener menor edad promedio ( $56.7 \pm 2.9$ , vs.  $68.2 \pm 4.3$  años; p = 0.051) y una osteopenia absoluta mayor (DMO lumbar  $0.852 \pm 0.023$ , vs.  $0.902 \pm 0.009$  mg/cm<sup>2</sup>; p<0.04) con la excepción de un caso de "fragilidad sin osteopenia". La combinación de mediciones de DMO y de composición corporal permite distinguir a los

pacientes que presenta un estado catabólico más severo, independientemente de variables de sesgo como la edad y la menor masa corporal

2001

LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE LAS PACIENTES CON FRACTURAS TROCANTÉRICAS ES DIFERENTE DE LAS PACIENTES CON FRACTURAS CERVICALES. C. Gómez Acotto, E. Vega, M. Belotti, D. González, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad Nacional de Buenos Aires. Argentina.

Si bien clásicamente se ha considerado la fractura de cadera como una única entidad, varios trabajos han mostrado claras diferencias entre las pacientes con fracturas trocantéricas y cervicales. Las primeras, son más delgadas, de menor talla y la densidad mineral ósea mas baja a nivel de fémur proximal y columna lumbar. No hay hasta el momento estudios que hayan evaluado en ambos grupos de pacientes la composición corporal por DEXA. Se estudiaron 42 mujeres con fracturas de cadera osteoporóticas (23 cervicales y 19 trocantéricas) y 25 mujeres controles de igual edad. En todas se midió composición corporal y DMO del esqueleto total. El intervalo entre la medición y la fractura fue de  $17 \pm 9$  días. La figura muestra que el tejido graso y la masa magra están significativamente disminuidos en las pacientes con fracturas trocantéricas comparadas con las cervicales y los controles. Las características diferenciales de las pacientes con fractura de cadera sólo se confirman en la localización trocantérica. La composición corporal de las cervicales no presenta diferencias significativas respecto a los controles, lo que sugeriría que otros factores además de la masa ósea intervendrían en la génesis de las fracturas cervicales.



COMPOSICIÓN CORPORAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN GIMNASTAS FEMENINAS DE COMPETICIÓN PRE Y PERIPUBERALES. F.D. Saraví, F.J. Aquila, P.C. Elías. Escuela Med. Nuclear y Fac. Cs. Méd., Univ. Nac. Cuyo, Mendoza. Inst. Educ. Física Mendoza y Dir. Deport. Municip. Mendoza

Introducción. El entrenamiento intensivo puede influenciar la composición corporal y masa ósea. Se compararon gimnastas artísticas de nivel nacional (GA; ejercicio > 20 h/sem) con niñas que realizan gimnasia recreativa (GR; 3 h/sem). Material y métodos. Se midió talla y peso y se calculó índice de masa corporal (IMC). La composición corporal, densidad (DM) y contenido mineral (CM) óseos de cuerpo entero y columna lumbar se obtuvieron por DEXA (Lunar DPX-L). Se estimó ingesta de calcio (encuesta) y etapa puberal. Los datos son media  $\pm$  SD y se analizaron con Prism 3.0 (GraphPad, Inc.) para  $P < 0.05$ . Resultados. Ver Tabla. Los grupos fueron homogéneos en edad (rango 9 a 14 años), etapa puberal, talla y masa magra total y regional. La inedia de ingesta de Ca, peso e IMC fue mayor en GR ( $\square = 146$  mg/día, 2.4 kg y 1.15 kg/m<sup>2</sup>;  $P > 0.05$ ). La masa y % de tejido adiposo total y regional fue mayor en GR ( $P < 0.02$ ). Las medidas totales y regionales de DM y CM fueron mayores en GA (excepto en cráneo), pero sin alcanzar significación. El CM total dependió de estadio puberal y edad (ambos  $P < 0.0001$ ) pero no del nivel de actividad. Hubo correlación alta de DM y CM totales con peso y masa magra (valores r): Peso vs. DM, GA 0.8869; GR 0.9231; peso vs. CM, GA 0.9650; GR 0.9681. Masa magra vs. DM, GA 0.8519; GR 0.8835; masa magra vs. CM, GA 0.9537; GR 0.9711. La correlación fue menor para CM y DM vs. IMC y masa magra. Conclusiones. Las atletas de competición presentaron una tendencia no significativa a mayor CM y DM en el cuerpo, y a menor peso, con significativamente menor masa grasa y proporción entre masa magra y masa adiposa. Ello sugiere que en este grupo la ejercitación intensa tiene mayor efecto sobre la composición del tejido blando que sobre el tejido mineralizado.

ANÁLISIS POR DEXA DE LAS INTERACCIONES MÚSCULO / HUESO EN OBESAS HIPERSULINÉMICAS EUGLICÉMICAS. M.R. Ulla, M. Stivala, R. Noriega, G. Cointry, J.L. Ferretti. Centro de Estudios de Osteopatías Médicas, Córdoba, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR.

La densitometría no puede estimar la resistencia ósea, pero puede analizar las relaciones entre las masas mineral, magra y grasa (CMO, MM, MG) con sentido biomecánico. Este estudio describe esas relaciones determinadas en cuerpo entero (Norland XR-36) en 24 mujeres euglicémicas pre y post-menopáusicas, con hiperinsulinemia y distribución central típica de la grasa abdominal, asociadas con glucemias e insulinemias basales y post-estimuladas con glucosa 75 gramos. El CMO se expresó en forma cruda y también ajustado a una MG común de 18 kg (Aj-CMO) según la asociación logarítmica natural entre esas variables, y se calcularon los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LM. Las pacientes se clasificaron en 3 grupos según su insulinemia basal (I: <19, II: 19-26, y III: >26 UI/dl). Se observaron correlaciones positivas entre la insulinemia basal y el peso corporal, la MM y

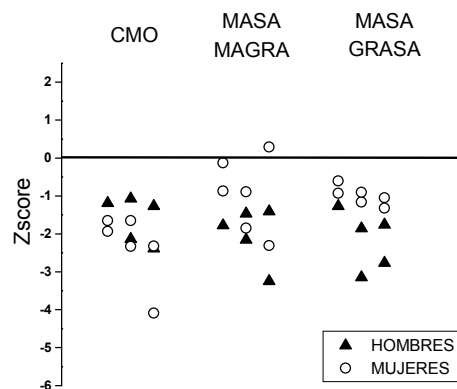
la MG, pero no con el CMO. Los cocientes CMO/LM y Aj-CMO/LBM decrecieron exponencialmente con la insulina sérica o el peso. Las correlaciones entre el CMO o el Aj-CMO y la MM fueron lineales para todos los grupos, y paralelas a las observadas en 400 controles normales de edades similares. Sin embargo, se observaron diferencias significativas (ANCOVA,  $p < 0.001$ ) entre las ordenadas al origen para los diferentes grupos, con orden decreciente I > II > III. La diferencia en ordenada al origen respecto de los controles fue levemente positiva para el grupo I, levemente negativa para el grupo II, y significativamente negativa para el grupo III. La condición pre o post-menopáusica no afectó el significado de esos resultados. Ninguna de las variables estudiadas correlacionó con la variación insulinémica pre y post-estimulación. A pesar de no mostrar efecto aparente sobre la glicemia en estos pacientes, la alta insulinemia basal habría incrementado su peso, su MM y su MG. Además, asumiendo que la MM refleja la musculatura, estas pacientes tendrían un incremento desproporcionado de la masa muscular respecto de su relativamente poco afectada masa ósea. Si así fuera, entonces el exceso de insulina habría reducido la natural influencia biomecánica de los músculos sobre el esqueleto, propuestamente desplazando el punto de referencia (la deformación "típica" a manifestar frente a cargas usuales máximas; una constante biológica) del sistema de control biomecánico de la masa y la estructura ósea de acuerdo con la teoría del "mecanostato" [CTI 62:1, 1998].

2002

2003

**ALTERACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.** G. Goldstein, M.S. Parisi, B. Oliveri. Sección osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

El defecto enzimático en la enfermedad de Gaucher (EG) (déficit de  $\beta$  glucocerebrosidasa), produce acumulación de glucocerebrosidos en los órganos del sistema retículoendotelial. Junto con la hepatoesplenomegalia y las alteraciones hematológicas, la afectación esquelética insidiosa y progresiva caracteriza al tipo I, siendo ésta la forma más frecuente de la enfermedad. Objetivo: evaluar la composición corporal de los pacientes con EG tipo I y su relación con la masa ósea. Se estudiaron 11 pacientes (6 mujeres, 5 hombres) con EG tipo I (edad:  $28.2 \pm 11.6$  (X $\pm$ DS), rango: 18-56). Todos habían recibido terapia enzimática de reemplazo (TER) (dosis promedio: 42.7 UI/kg/15 días) por un período de tiempo promedio de 59 meses (rango: 7-140). Cinco pacientes tenían antecedentes de esplenectomía (4 total, 1 parcial), 5 hepatomegalia, 9 refirieron dolores óseos, 3 crisis óseas y 4 habían sufrido fracturas osteoporóticas. Se realizó densitometría ósea (Lunar-DEXA) del esqueleto total (ET) y estudio de la composición corporal. La densidad mineral ósea (DMO) se encontró significativamente disminuida: ET:  $1.019 \pm 0.792 \text{g/cm}^2$  (Zscore =  $-1.42 \pm 1.39$ ;  $p < 0.001$ ). A su vez, como se observa en la figura, tanto el contenido mineral óseo (CMO), la masa magra y la masa grasa se encontraban significativamente disminuidas. CMO: Zscore =  $-2.00 \pm 0.84$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -4.09 a -1.07), masa magra: Zscore =  $-1.44 \pm 1.01$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -3.25 a 0.29), masa grasa: Zscore =  $-1.52 \pm 0.80$  ( $p < 0.001$ ) (rango: -3.15 a -0.60). La masa magra se correlacionó significativamente con la DMO ( $r: 0.72$ ;  $p < 0.02$ ) y con el CMO ( $r: 0.82$ ;  $p < 0.01$ ). No hubo diferencias en las alteraciones de la composición corporal observadas de acuerdo a la presencia de hepatomegalia, esplenectomía, dolor óseo o fracturas. Las variables de la composición corporal no correlacionaron con la dosis total acumulada de TER. Conclusiones: 1) Los pacientes con EG tipo I tienen alterada la composición corporal. 2) La afectación esquelética se asocia a una disminución de la masa magra. 3) La TER en las dosis y tiempo administradas no fue suficiente para prevenir las alteraciones esqueléticas y de la composición corporal observadas en éstos pacientes.



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ORIGINAL DE OSTEOPENIAS "METABÓLICAS" Y "MECÁNICAS" EN MUJERES PRE- Y POST-MENOPÁUSICAS FRACTURADAS EMPLEANDO DEXA DE CUERPO ENTERO Y MIEMBROS INFERIORES.** R. Capozza, G. Cointry, J.L. Ferretti. CEMFoC, UNR, Rosario.

La DEXA podría analizar relaciones hueso / músculo (CMO / masa magra, MM) y distinguir osteopenias de etiología "mecánica" (descarga esquelética) y "metabólica" (perturbación de las células óseas) en base a los z-scores de esas curvas. Para validarlo, correlacionamos datos de CMO y MM de cuerpo entero (CE) y miembros inferiores (MI) de 623 mujeres pre- y post-MP fracturadas en localizaciones especiales (cadera, columna, muñeca, brazo, pierna; Tipo I, n=396) u otras (Tipo II; n=227), y calculamos sus z-scores CMO/MM según curvas de referencia determinadas previamente en 814 pre- y 1656 post-MP normales. Los z-scores CMO/MM del conjunto de fracturadas Tipo II fueron similares al control; pero los del grupo con fracturas Tipo I fueron significativamente menores. Las curvas CMO vs MM para las pre-MP con fracturas Tipos I ó II, y para las post-MP con fracturas Tipo II, fueron similares al control en CE y MI, con alta predominancia de z-scores CMO/MM normales. Las post-MP con fracturas Tipo I, en cambio, mostraron relaciones curvilíneas, con CMO (y z-score CMO/MM) rápidamente decreciente a MM bajas. El SEE de las curvas (indicador de dispersión) fue menor en MI que en CE. Conclusiones:

1. La osteopenia "metabólica" (z-score CMO/MM bajo) predominó en las fracturas Tipo I, y la "mecánica" (z-score CMO/MM normal) en las Tipo II. 2. Las mujeres post-MP tuvieron más fracturas "metabólicas" que "mecánicas" respecto de las pre-MP, que prácticamente no las sufrieron. 3. En las post-MP, la etiología "metabólica" creció para baja MM (falta de potenciación estrogénica del estímulo mecánico). 4. Las determinaciones en MI ofrecerían igual o mejor confiabilidad que en CE. Este nuevo uso de la DEXA optimizaría el diagnóstico de osteopenias de distinto tratamiento (físico las "mecánicas", farmacológico las "metabólicas"), permitiendo su monitoreo con criterio biomecánico a bajo costo.

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EJERCICIO

[Volver a índice](#)

2002

EFFECTO DE OCHO MESES DE EJERCICIOS DE SOBRECARGA SOBRE LA FUERZA MUSCULAR Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA. S. Spindler, A. Spindler, S. Paz, A. Berman, E. Lucero, V. Bellomio, M. Santana Mirta. Pos Grado De Reumatología, Facultad De Medicina, Universidad Nacional De Tucuman, Argentina.

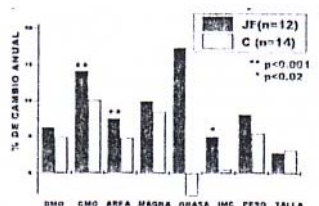
La inactividad prolongada y la hipotrofia muscular son probablemente uno de los factores más importantes en la patogénesis de la pérdida ósea generalizada en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR). Diversos estudios han encontrado que pacientes con (AR) tienen su densidad mineral ósea (DMO) disminuida e incrementado el riesgo de fractura comparado con controles de similar edad. Objetivo. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de ejercicios de sobrecarga sobre la DMO y la fuerza muscular (FM) en pacientes con AR, además determinar la correlación entre FM y BMD después de ocho meses de ejercicios. Materiales y métodos. Se incluyeron 24 mujeres premenopáusicas (edad x 38.4 años) con AR (tiempo x de evolución 4.8 años) clase funcional clase I o II (American College of Rheumatology) enrolándose al asar en este estudio que duró 8 meses. Se dividieron al asar en dos grupos: a) pacientes que hicieron ejercicios (Ex) (n=12) y b) grupo control sedentario (NEx) (n=12). El programa de ejercicios consistió en sesiones de 1 hora de duración, tres veces a la semana, durante 8 meses. Estas incluyeron calentamiento, elongación, ejercicios de resistencia, step de bajo impacto con sobrecarga en la espalda (600 mg). Para ejercicios de fuerza se usó una banda elástica (Theraband®) atada en sus extremos. FM se midió con un dinamómetro Isométrico para valorar los músculos extensores, flexores y abductores de fémur (músculos proximales) y músculos extensores de columna vertebral. DMO de columna lumbar (L2 – L4) y cuello femoral se evaluó con un densitómetro de doble fotón (DEXA, Lunar DPX). Las medidas fueron obtenidas al comienzo y al final del estudio. Resultados. Después de ocho meses en el grupo Ex la DMO incrementó solo en cuello femoral (x +.018 g/cm<sup>2</sup>; p<0.05), no hubo cambios a nivel de L2 – L4 (x 0.02; p = ns). En el grupo NEx hubo disminución de DMO en cuello femoral(x – 0.10; p = ns) y L2 – L4 (x -.037;p<0.05). La fuerza muscular se incrementó solamente en el grupo Ex, abductores (x + 4.1 Kg; p<0.005), flexores (x + 2.6 Kg; p<0.03), extensores (x + 3.6 Kg; p<0.03) de fémur y en extensores de columna vertebral (x + 3.2 Kg; p<0.01). En el grupo NEx la FM disminuyó en abductores (x –1.2 Kg; p= ns), flexores (x –1.5 Kg; p<0.03), extensores (x –1.3 Kg; p<0.03) de fémur y en extensores de columna lumbar(x –1 Kg.; p= ns). En el grupo Ex, existió una correlación positiva entre DMO y fuerza muscular, r=0.671, p<0.007. Conclusión. Este estudio demuestra que ocho meses de ejercicios de sobrecarga producen una mejoría significativa en la fuerza muscular e incremento en la DMO en cuello femoral. Hubo además, una significativa correlación positiva entre la mejoría de la fuerza muscular proximal y el incremento de la DMO en cuello femoral.

2000

EL EJERCICIO FÍSICO DE ALTO IMPACTO DURANTE EL CRECIMIENTO OPTIMIZA LA MASA ÓSEA Y MODIFICA LA COMPOSICION CORPORAL. M.B. Oliveri, M.S. Parisi, C.A. Mautalén P. Ortega, C. Hernández, F. Solís. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina.

El ejercicio físico de alto impacto optimiza la adquisición de masa ósea durante el crecimiento. Sin embargo, las diferencias observadas en los estudios transversales puede deberse a una preselección y no al efecto de la práctica misma. En estudios previos hemos observado una mayor masa ósea en futuros jugadores de fútbol (JF) antes de comenzar el entrenamiento intensivo que en controles (C) apareados por edad e IMC (Índice de masa corporal): ET (esqueleto total) DMO (densidad mineral ósea) +10.9%, CMO (contenido mineral óseo) +12.7% y Área ósea +1.5%. La mayor diferencia fue observada en las subregiones de la pelvis y las piernas. Al año se repitieron las mediciones de DMO (g/cm<sup>2</sup>), CMO (g) y Área (cm<sup>2</sup>) del ET y subregiones, se midió a su vez la composición corporal (LUNAR DPX-L) en ambos grupos. Los resultados del primer año de este estudio longitudinal (planeado a tres años) se muestran en el gráfico (porcentajes de cambio promedio entre el estudio basal y el anual). Comparando con los controles, luego de un año, los jugadores de fútbol tuvieron un mayor porcentaje de aumento en todos los parámetros evaluados, excepto la talla; esta diferencia fue estadísticamente significativa para el CMO y el ÁREA ET (p<0.001) y el IMC (p<0.02). Luego de un año la diferencia entre los JF y los controles se acrecentó de un 10.9 al 13.7% para la DMO, del 12.7 al 21.7% para el CMO y del 1.5% al 6.9% para el Área. Conclusiones: Un año de práctica intensa de fútbol acrecentó las diferencias del CMO, DMO y el Área del esqueleto total observadas al inicio. La composición corporal mostró un esperado incremento de la masa muscular,

pero también un sorprendente aumento de la masa grasa en los jugadores de fútbol adolescentes, aunque el tejido adiposo sigue siendo menor en los jugadores de fútbol que en los controles, probablemente por la mayor actividad física.



## DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y CORTICOIDES

[Volver a índice](#)

1992

VALORACIÓN DEL IMPACTO ÓSEO DE LOS GLUCOCORTICOIDES CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) SU RELACION CON LA FUNCIÓN GONADAL. F. Fogiel, S. Belli, M. Grafigna, M.E. Martínez Rosas, S. Karlsbrum, L. Maffei, M. Tamborenea, S. Colombo, H. Salerni. División Endocrinología Hospital Durand. Capital Federal

Evaluamos retrospectivamente con DMO (DPA-DEXA) 81 pacientes, 69 con corticoterapia prolongada y 12 con síndrome de Cushing. Establecimos un Score de dosis diaria (D): 1: menor de 10 mg de prednisona – 2: entre 10 y 20 mg – 3: mayor de 20 mg y Sme de Cushing. Se los dividió en grupo A: 41 mujeres en amenorrea; (TA): 12.08 +/- 8.87 años, Edad (E): 55.36 +/- 14.05; tiempo de exposición (TE): 10.52 +/- 9.42; Dosis media (Dx): 2 +/- 0.96. Grupo B: 24 mujeres eumenorreicas y 16 varones, (E): 35 +/- 12.98; (TE): 6.32 +/- 5.6 (Dx) 2.21 +/- 0.85. Se estableció un grupo control (Grupo C) para las amenorreicas (E); 55.5 +/- 14.09; (TA): 11.6 +/- 8.48. Se evaluó raquis lumbar (RL), cuello de fémur (CF), triángulo de Ward (TW) y Trocánter (T). Se expresan los resultados en valor porcentual del joven (%J). La incidencia de osteopenia fue de 80.4 % en el grupo A y de 57.5 % en el grupo B. Las áreas más afectadas Frecuencia y magnitud fueron CF y TW. Se halló correlación en DMO entre RL y CF r: 0.697 p<0.0001. En los pacientes en amenorrea (A y C) se estableció una diferencia significativa en CF entre controles y dosis altas (3). En el grupo A se vió correlación inversa entre DMO CF vs. TA r=0.33 p<0.05. Los corticoides afectan al hueso cortical y trabecular independientemente del TE, siendo más deletéreos a dosis altas. En hipogonadismo no constituyen un factor de riesgo adicional para el RL y tienen una acción sinérgica en CF.

1993

DEFLAZACORT (DFZ) Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN ENFERMEDAD DE DUCHENE (ED). M. Sarli, H. Dubrovsky, L. Meza, J.R. Zanchetta. IDIM. Servicio de Neurología Htal. Francés. Buenos Aires, Argentina.

La ED es una enfermedad congénita ligada al X caracterizada por atrofia, fibrosis muscular progresiva y muerte antes de la tercera década por insuficiencia respiratoria. El tratamiento con DFZ retrasa el curso de la enfermedad sin los efectos colaterales de otros corticoides. Nos propusimos evaluar los efectos del DFZ sobre la DMO en un grupo de 28 pacientes prepuberales con ED en dos esquemas de dosis, grupo 1: 0.5 mg/kg/día (G1) y grupo 2: 1 mg/kg/día (G2). En todos los pacientes se midió la DMO por densitometría de RX en cuerpo entero (CE), columna lumbar (COL), y cuello de fémur (CF), se compararon las mediciones entre G1 y G2 y ambos con un grupo de 386 niños sanos apareados por edad. Se correlacionó la DMO en todas las regiones con el tiempo de tratamiento. Los resultados se evaluaron mediante el test de Student. En cuanto a sus características ambos fueron comparables:

G1 = n: 10, X edad: 10.5 años, X t. tto: 19.2 m., Scott: 29.9.

G2 = n: 18, X edad: 9.27 años, X t. tto: 23.8 m., Scott: 30.14.

(Scott: score de motilidad). El contenido mineral en CE fue de 825.67 ± 73.08 g. y 860.24 ± 44.70 g para G1 y G2 respectivamente p = 0.692. La DMO en COL 0.469 ± 0.02 g/cm<sup>2</sup> en G1 y 0.499 ± 0.04 g/cm<sup>2</sup> en G2 p = 0.937. La DMO en CF 0.495 ± 0.016 G1 g/cm<sup>2</sup> y 0.521 ± 0.030 g/cm<sup>2</sup> para G1 y G2; respectivamente p = 0.449. Comparados con los niños normales G1 tuvo en CE -18.88 ± 4.39 % y G2 -23.26 ± 4.15%, (p = 0.478 entre G1 y G2). En COL -17.01 ± 3.71 % y -19.57% ± % para G1 y G2 respectivamente (p = 0.647 entre G1 y G2). En CF -26.82% para G1 y -34.49 ± 3.07% para G2 (p = 0.13 entre G1 y G2). No se encontró correlación entre la DMO y tiempo de tratamiento en G1 y G2 en ninguna de las regiones medidas, concluimos que estos pacientes con ED presentan una disminución importante de la DMO, comparados con los normales para su edad, que no se correlaciona con la dosis ni tiempo de tratamiento con DFZ.

1998



DIFFERENTE SENSIBILIDAD DEL ULTRASONIDO Y DEXA PARA VALORAR MASA ÓSEA EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA CRÓNICA. B. Oliveri, S. Di Gregorio, G. Tate, J. Hofman, P. Maid, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

Los corticoides (Cs) aún a dosis bajas deterioran la masa ósea. Se ha descripto mayor riesgo de fracturas vertebrales que el esperado para la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar comparado con pacientes con osteoporosis primaria, lo que sugeriría una afectación diferente de la calidad y arquitectura del hueso independiente de la masa ósea. Para evaluar esta hipótesis se midió simultáneamente DMO por DEX y ultrasonido (US) en mujeres con tratamiento crónico con corticoides. Población: Veintitrés (23) mujeres con un promedio de edad  $57 \pm 14$  años ( $X \pm DE$ ) con los siguientes diagnósticos: artritis reumatoidea (17), polimialgia reumática (5) y lupus eritematoso sistémico (1) fueron estudiadas. El tratamiento corticoideo recibido fue de  $6.2 \pm 2.8$  mg/día de prednisona durante un período de  $9 \pm 9$  años. Cuatro pacientes (17%) tuvieron fracturas. Métodos: Se midió DMO por DEXA (Expert) en esqueleto total (ET), columna lumbar (L2-L4), cuello femoral (CF), trocánter (troc.); por US (Achilles) se determinó: atenuación de la banda de sonido (BUA), velocidad de la onda de sonido (SOS) y el índice Stiffness. Se realizó morfometría de columna vertebral (MXA). Los resultados se compararon con una población testigo. Se calculó el Z score y el porcentaje de pacientes con  $-1$  ó  $-2$  Z score. Resultados: Todos los Z score fueron significativamente diferentes de los normales: ET  $-0.9 \pm 0.9$ ; CF  $-0.91 \pm 1.3$ ; Troc.  $-0.93 \pm 1.3$ ; L2-L4  $-0.68 \pm 1.1$ ; BUA  $-2.0 \pm 1.7$ ; SOS  $-0.92 \pm 1.1$ ; Stiffness  $-1.6 \pm 1.5$ . El Z score del BUA demostró una mayor afectación ( $p < 0.03$ ) que el Z score del SOS y DMO del resto de las áreas.

	ET	CF	Troc.	L2-L4	BUA	SOS	Stiffness
%Z < -1	43	52	48	36	65	52	60
%Z < -2	13	22	17	14	48	17	39

Aproximadamente el 50% de las pacientes tuvo una disminución en todas las áreas pero más marcada en BUA e índice Stiffness (z-2) (48 y 39% respectivamente) versus el 15% de las áreas restantes. Los valores de MXA fueron normales. Conclusiones: Los estudios sugieren una alteración mayor de la arquitectura ósea (parámetro evaluado por BUA) que de la densidad mineral basados en que el compromiso esquelético es más severo cuando se evalúa por medio del BUA que por DMO.

1999

RESULTADOS PRELIMINARES DEL EFECTO DE LAS BAJAS DOSIS DE CORTICOIDES SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y MASA ÓSEA EVALUADAS POR DEXA. M. Vanegas, B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

El tratamiento con altas dosis de corticoides disminuye la masa ósea y algunos estudios demuestran disminución de la masa magra y aumento significativo de la grasa corporal total. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del tratamiento con bajas dosis de corticoides sobre la composición corporal (masa magra y tejido adiposo) y densidad mineral ósea. Población y métodos. Se estudiaron 22 mujeres edad  $63.2 \pm 9.6$  años ( $X \pm 1$  DS), con diagnóstico de artritis reumatoidea 15, polimialgia reumática: 5 y lupus eritematoso sistémico: 2. Las cuales recibieron corticoterapia durante un período de tiempo de  $6.6 \pm 8.2$  años, con una dosis durante el último año de  $6.0 \pm 2.6$  mg/día de prednisona. Se midió la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total (E.T) y composición corporal (masa magra en Kg, tejido graso en Kg y en porcentaje de peso corporal) por DEXA (Lunar Expert). Para su análisis los resultados de los pacientes fueron distribuidos por décadas de edad 51-60, 61-70, 71-80 años y se compararon con una población clasificada por décadas con valores de referencia propios previamente publicados. Los resultados se detallan en la siguiente tabla: ( $X \pm 1$  ES)

Edad	Grup	n	PESO Kg	MAGRA Kg	GRASA Kg	% GRASA	DMO E.T
51-60	Cort	10	$68.7 \pm 4.43$	$34.9 \pm 1.6$	$31.7 \pm 3.35$	$45.4\% \pm 2.6$	$1005 \pm 0.02^*$
	Ref	24	$65.7 \pm 1.6$	$37 \pm 0.8$	$25.5 \pm 1.1$	$40\% \pm 1.0$	$1080 \pm 0.02$
61-70	Cort	6	$64.8 \pm 1.46$	$37 \pm 1.5$	$25.9 \pm 1.7$	$39.9\% \pm 2.32$	$0.916 \pm 0.03^{**}$
	Ref	18	$67 \pm 2.2$	$37 \pm 0.9$	$27 \pm 1.6$	$41\% \pm 1.2$	$1020 \pm 0.02$
71-80	Cort	6	$61.2 \pm 5.6$	$33 \pm 1.47$	$26 \pm 4.5$	$41\% \pm 3.99$	$0.930 \pm 0.03$
	Ref	18	$59.7 \pm 1.8$	$34.9 \pm 0.9$	$22 \pm 1.5$	$38\% \pm 1.9$	$0980 \pm 0.03$

Cort: pacientes en tratamiento con corticoides. Ref: grupo de referencia normal. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

Conclusiones: 1. En las décadas de 51-60 y 71-80 se ve una tendencia a menor masa magra y a mayor masa grasa, en las pacientes tratadas con corticoides, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. 2. En las décadas 61-70 no se observa esta tendencia. 3. En las tres décadas la DMO de E.T es menor en los pacientes que reciben corticoterapia aunque solo se demuestra estadísticamente significativa de los 51-70 años. 4. Se requiere aumentar el número de pacientes para evaluar fehacientemente la influencia de estas dosis de corticoides sobre la composición corporal

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y OTRAS ENFERMEDADES

[Volver a índice](#)

2000

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA. V. Bellomio, A. Spindler, M. Baigorria, E. Lucero, A. Berman, S. Paz, O. Berardinelli, M. Santana. Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Tucumán. Tucumán, Argentina.

EL propósito de este estudio fue evaluar Densidad Mineral Ósea (DMO) y marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con hemofilia A severa. Material y métodos: se evaluaron 19 pacientes de sexo masculino con hemofilia A severa, edad x 23 años (DS = 9.25), comparados con 19 varones sanos de similar edad, talla y peso (grupo control). La DMO de columna lumbar y cuello femoral se midió con absorciometría de rayos x de doble Fotón (LUNAR DPX). Se determinó calcio, fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y deoxipiridinolina urinaria. Resultados: las articulaciones más comúnmente afectadas fueron rodillas (95%) y tobillos (87.5%). Todos los pacientes fueron independientes en las actividades de la vida diaria. Todos fueron HIV negativos, 14 de ellos positivos para anticuerpos contra hepatitis C y 1 positivo para anticuerpos contra hepatitis B, ninguno presentó alteraciones en la función hepática. La DMO de columna lumbar (L2-L4) fue de  $x 1.050 \text{ g/cm}^2$  (DS = 0.22) Z Score  $x -0.93$ , hubo diferencia significativa con el grupo control  $p < 0.02$ . La DMO de cuello femoral fue  $x 0.820 \text{ gr/cm}^2$  (DS = 0.14), Z Score  $x -2.02$ , hubo diferencia significativa con el grupo control  $p < 0,0002$ . No hubo diferencia entre los grupos para calcio, fosfatasa alcalina y osteocalcina. La deoxipiridinolina urinaria estuvo elevada en los pacientes hemofílicos  $x 11.5 \text{ nmol/mmol creatinina}$  (rango de referencia 2.3-5.4 nmol/mmol creatinina), (DS = 9.27)  $p < 0.02$ . Conclusiones: La densidad mineral ósea estuvo significativamente disminuida en los pacientes con Hemofilia A severa comparados con el grupo control. El incremento de deoxipiridinolina urinaria podría explicar la osteopenia, la que podría deberse a un aumento en la resorción ósea.

ESTUDIO DE LA DENSIDAD ÓSEA EN ARTRITIS REUMATOIDEA. A. Yochier, A. Cavallo, V. Marcos, C. Pereda, G. Sequeira, E. Roldan, E. Kerzberg E. Servicio de Reumatología Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la disminución de la densidad mineral, la alteración de la microarquitectura y el aumento del riesgo de fracturas. La osteoporosis se presenta en los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR). La inmovilidad, el uso de esteroides y la menopausia son factores que contribuyen al desarrollo de una baja densidad ósea. Además la enfermedad reumatoidea per se puede estimular la actividad osteoclastica. Objetivos: estudiar la densidad en pacientes con AR. Materiales y Métodos: Se estudiaron 100 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de AR según los criterios del ACR, seguidas en forma ambulatoria en Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Ramos Mejía. En todos los casos se les realizó DMO de columna lumbar (AP) y fémur en un densitómetro Lunar IQ siguiendo la técnica recomendada por su fabricante. Las pacientes fueron comparadas con un grupo de 100 mujeres sin enfermedad reumatológica conocida, de similar edad, peso, altura, BMI y años de menopausia (promedio) que fueron seleccionadas entre pacientes sin diagnóstico previo de Osteoporosis que concurren en igual período al Consultorio de Densitometría Ósea. Resultados: no se observaron diferencias significativas entre la edad, peso, talla, BMI, % de pacientes en menopausia o años de menopausia promedio entre el grupo AR y los controles. Las pacientes con AR tuvieron un mayor diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar con respecto a las normales pero esta diferencia no fue significativa (20 vs. 15, chi cuadrado  $p 0.21$ ); tampoco hubo diferencias significativas en la DMO (1.026 vs. 1.063, test T 0.14) ni el Tscore promedio (-1.4 vs. 0.0, test T 0.17) en pacientes con AR vs. Controles. La proporción de pacientes con Osteoporosis en cuello de fémur en pacientes con AR fue mayor que en los normales (13 vs. 5, chi cuadrado  $p 0.01$ ); la DMO y el Tscore promedio también mostraron diferencias significativas (846 vs. 901, test T 0.02 y -1.1 vs. -0.1; test T 0.005 respectivamente). Conclusiones: el diagnóstico de osteoporosis en cuello de fémur fue más frecuente en AR vs. controles. También hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de osteoporosis lumbar.

1995

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL METABOLISMO ÓSEO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO II. P. Fragueiro, Chr. Wüster, M. Seibel, P. Wahl, R. Ziegler. Department of Internal Medicine I, Endocrinology and Metabolism, University of Heidelberg, Germany.

El propósito del presente estudio transversal fue investigar cómo diferentes factores (edad, sexo, índice pondo-estatural, duración de la diabetes, grado de control metabólico, microangiopatía diabética, tipo de tratamiento utilizado, y déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas) influyen sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los parámetros del metabolismo mineral en 62 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Todos los pacientes fueron tratados por consultorio externo. La dieta no varió durante el tratamiento. La DMO fue medida por absorciometría de rayos X (Hologic QDR 1000/W) en columna lumbar y fémur proximal y por tomografía computada periférica cuantitativa (pQCT) (Stratec XCT 900) en el radio distal. La DMO fue comparada con los respectivos grupos de control en mujeres y varones. La DMO fue mayor en mujeres con DMNID que en los hombres con DMNID ( $X \pm ES$ ) (Z-CL,  $0.97 \pm 0.27$  vs.  $-0.19 \pm 0.33$   $p < 0.01$ ; Z-Ward's  $0.86 \pm 0.24$  vs.  $0.08 \pm 0.22$   $p < 0.02$ ; Z-Trabecular  $0.69 \pm 0.18$  vs.  $0.10 \pm 0.23$   $p < 0.05$ ; Z-Total  $0.57 \pm 0.13$  vs.  $0.06 \pm 0.21$   $p < 0.05$ ). El peso y la talla tuvieron una correlación positiva con la DMO del cuello femoral ( $r: 0.35$   $p < 0.01$ ) y la columna lumbar ( $r: 0.28$   $p < 0.03$ ) respectivamente. La edad y la calciuria tuvieron una correlación negativa con la DMO del cuello femoral ( $r: -0.33$   $p < 0.01$ ) y la columna lumbar ( $r: -0.26$   $p < 0.05$ ). Los años desde el comienzo de la menopausia se correlacionaron negativamente con la DMO del triángulo de Ward's ( $r: -0.47$   $p < 0.01$ ) y positivamente con la edad ( $r: 0.82$   $p < 0.001$ ). Las determinaciones bioquímicas (calcemia, fosfatemia, osteocalcina, fosfatasa alcalina, piridinolina, etc), fueron normales, y excepto la calciuria, los restantes no mostraron relación con la DMO. Los niveles de IGF-1 estaban disminuidos y correlacionaron negativamente con la hiperglucemia ( $r: -0.25$   $p < 0.05$ ) y el tratamiento con insulina ( $r: -0.35$   $p < 0.01$ ). Conclusiones: 1) Los niveles de IGF-1 estaban disminuidos en los pacientes con DMNID, 2) Las mujeres diabéticas con DMNID tuvieron una mayor DMO en columna lumbar, cuello femoral (triángulo de Ward's) y antebrazo que los hombres diabéticos con DMNID, por lo que es poco probable que éstas mujeres tengan un riesgo elevado de sufrir fracturas óseas a pesar de los valores disminuidos de IGF-1.

DENSIDAD ÓSEA LUMBAR Y DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDIENTE. D. Salica, J. Waitman, E. Schultz, S. González, G. Ditofino, A. Asaduroglu, C. Larruse, C. Salica, E. Paesani, M. Torres, G. Di Rienzo, C. Grogliá. Medicina II, UHMIN3, UNC. Clínica Médica II y Dpto. de Diabetes, Clínica Médica y Hosp. Cba.. Radiología, Hosp. Univ. Loma Linda, EEUU. Healing Inst. Osteol. Y Met. Mineral. Cba.

Para determinar diferencia entre sujetos jóvenes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y normales (CONT), apareados por sexo y edad  $n=32$  (7m; 9f), edad = 27 años (17-36) se evaluó: a) densidad ósea lumbar por QCT (QCTL); b) radiografía dorsolumbar; c) perfil fosfocálcico y d) función hepatorenal. Se encontró: 1) disminución de la densidad en DMID vs. CONT ( $p<0.01$ ;  $r = -0.617$ ); 4) correlación positiva entre QCTL e ingesta cálcica ( $p<0.02$ ;  $r = 0.588$ ) sólo en DMID. En conclusión en este estudio los diabéticos insulino dependientes jóvenes tienen densidad lumbar marcadamente disminuida, incremento de la calciuria, correlaciones positivas entre densidad lumbar e ingesta cálcica y aumento de edad, más allá de la expectativa normal.

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA – TRASTORNOS ALIMENTARIOS Y DIGESTIVOS

[Volver a índice](#)

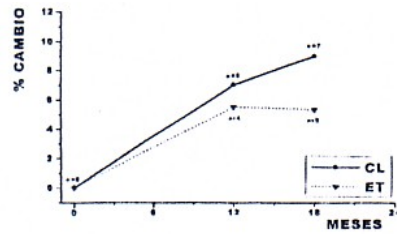
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA RESTRICTIVOS (TCAR), AMENORREA Y MASA ÓSEA. B. Olivieri, V. Frega, A. Wittich, K. Siemaszko, B. Pereyra Pacheco, J.M. Méndez Rivas. Sección Osteopatías Médicas y Programa de Adolescencia (área de Ginecología). Hospital de Clínicas. UBA.

Los pacientes con TCAR presentan pérdida ósea multifactorial (por trastornos nutricionales, hormonales, etc.) manifestada por densidad mineral ósea (DMO) disminuida y fracturas patológicas. Objetivos: Evaluar la eventual pérdida de masa ósea en un grupo de pacientes con TCAR y amenorrea secundaria y correlacionarlos con parámetros clínicos. Material y Método: Se estudiaron 10 pacientes adolescentes del sexo femenino con diagnóstico de TCAR (una de ellas además con hábitos purgativos) de una edad promedio de 17.1 años  $\pm$  1.1 (rango 15-19 años), con tiempo estimativo del trastorno alimentario de 1.7 $\pm$ 1.2 años y con coeficiente ponderoestatural (BMI) promedio de 17.9 $\pm$ 1.8. Todas presentaban amenorrea 2<sup>a</sup>. Con duración promedio de 11.0 $\pm$ 5.2 meses (rango entre 6-24 m.) y cuya edad de comienzo fue a los 16.3 $\pm$ 1 años promedio. La edad de la menarca (EM) en este grupo fue de 12.6 $\pm$ 1.6 años y el tiempo de ciclos menstruales (TCM) previo a la amenorrea fue de 42.8 $\pm$ 22.8 meses (rango entre 12-78 m). En este grupo se estudió la densidad mineral ósea de columna lumbar (DMO L2-L4) con densitómetros Hologic QDR 1000 y Lunar DPX-L y se compararon los valores con los correspondientes a su edad, sexo y equipo utilizado. Se calculó el Z-score para cada paciente ( $n^{\circ}$  de desvíos standard del promedio). Resultados: El promedio del Z-score de DMO L2-L4 fue para este grupo de -1.2 $\pm$ 1.4 (rango de -3.0 a -1.0) (3 de los pacientes estaban a más de -2SD del promedio). La DMO se asoció positivamente con el TCM ( $r +0.65$ ,  $p<0.04$ ) y negativamente con la EM ( $r -0.76$ ,  $p<0.01$ ). No se halló correlación estadística significativa de la DMO de L2-L4 con el tiempo de evolución de amenorrea y del trastorno alimentario. Conclusiones: 1) En el grupo de pacientes estudiados con TCAR, la edad de la menarca y el tiempo previo de ciclos menstruales previos a la amenorrea influyeron sobre la DMO de columna lumbar hallada. 2) En este grupo de pacientes no se halló correlación de la DMO con el tiempo de amenorrea, o de evolución del trastorno alimentario, quizás debido a que no eran de larga duración y a lo reducido del grupo estudiado. 3) De lo anterior surge la necesidad de solicitar el estudio de DMO en pacientes con TCAR que entren en amenorrea muy cerca de la edad de la menarca y con poco tiempo anterior de ciclos normales. 4) Remarcamos la necesidad del seguimiento longitudinal de estas jóvenes.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE LA MASA ÓSEA Y EL METABOLISMO MINERAL EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA. V. Fraga, B. Oliveri, M.S. Parisi, C. Mautalén, J.M. Méndez Ribas. Sección Osteopatías Médicas, Programa de Adolescencia, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

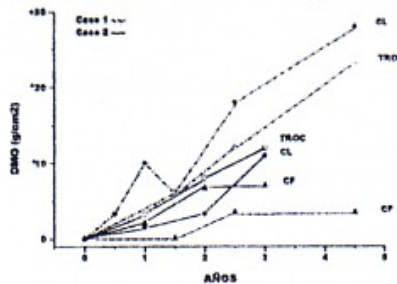
La anorexia nerviosa (AN) afecta el metabolismo mineral y el esqueleto. Las pacientes con AN y amenorrea disminuyen progresivamente la masa ósea. Existe controversia en el grado de recuperación de la masa ósea bajo tratamiento hormonal de reemplazo (THR). Se estudiaron 8 pacientes 18.4 $\pm$ 1.9 años ( $X \pm DS$ ) con AN y amenorrea, en las que se instauró la THR. 2 pacientes presentaban amenorrea primaria y 6 amenorrea secundaria de 2.2 $\pm$ 1.4 años de evolución. Métodos: Se evaluó el índice de masa corporal (IMC) la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (CL), del esqueleto total (ET) por DEXA. Se los comparó con la población control. Mediciones basales (previo a la THR), 12 y 18 meses (m) de tratamiento. Se analizaron secuencialmente calcemia (mg/dl), fosfatasa alcalina ósea sérica (FAO) (UI/l) y cross-laps urinario de 24h (CTX) (ug/nmol Creat). Los porcentajes de cambio de los valores densitométricos se muestran en la figura. Z promedio de CL: basal: -2.4  $\pm$  1.1 (5/8  $Z \leq -2$ ), 12m: -2.1 $\pm$ 0.9 y 18m: -2.0  $\pm$  1.0. ET basal -2.3 $\pm$ 1.0 (4/6  $Z \leq -2$ ), 12m: -1.9 $\pm$ 1.1 y 18m: -1.7 $\pm$ 0.8. En valores absolutos la diferencia entre los valores basales y a los 18 m fue significativa en CL y ET ( $p<0.05$ ). El IMC aumentó de 17.5 $\pm$ 1.41 a 19,6 $\pm$ 1.7 ( $p<0.01$ ). Los valores de calcemia permanecieron en rango normal, sin modificaciones. La FAO basal (VN: 31-95) aumentada: 101 $\pm$ 30 UI disminuyó a valores normales altos; 6m: 86 $\pm$ 12 y 12-18m: 78 $\pm$ 8 (0.10 $>p>0.05$ ). CTX basal: 431 $\pm$ 178; 12-18 meses: 225 $\pm$ 1130 (0.10 $>p>0.05$ ). Conclusiones: 1) La

masa ósea presentaba un déficit significativo y similar en CL y ET. 2) Ambas áreas aumentaron durante el período de THR, con mayor tendencia en CL. 3) Luego de 18 m de THR se encontraban debajo de los 2 DS 2/7 pacientes en CL y 3/7 en ET. 4) La FAO y CTX disminuyeron en este período por disminución del remodelamiento óseo y el IMC aumentó influyendo posiblemente en la mejoría de la masa ósea.



ENFERMEDAD DE CROHN: MARCADO AUMENTO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN DOS PACIENTES TRATADOS CON BISFOSFONATOS, CALCIO Y ALTAS DOSIS DE VITAMINA D. C. Mautalén, F. Solís. Centro de Osteopatías Médicas. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El grado de alteración ósea en la enfermedad de Crohn (EC) es variable y su fisiopatología no está aclarada. Se presenta la evolución, a mediano plazo, de dos pacientes con severa osteopenia. Caso 1: Hombre. EC a los 49 años; resección del intestino delgado y sigmoideo a los 56 años. Aplastamientos vertebrales D5, D6, D9 y D11 y se autorefiere a un especialista a los 61 años. Nunca recibió corticoides (CS). Laboratorio Inicial: Aumento de la fosfatasa alcalina e hipocalciuria. Resto Normal. Durante la evolución se normalizó la fosfatasa alcalina y se observó un 25 HOD bajo. Caso 2: Mujer. EC a los 36 años. No operada. Cáncer de mama operado a los 44 años. CS de los 46 a los 48 años, suspendiendo tres meses después de comenzado el tratamiento por osteopenia. A los 49 años referida por densitometría baja. Laboratorio: Normal. DMO: Déficits basales: CL (L2-L4): -25% y -18 % caso 1 y 2 respectivamente; Cuello Femoral (CF): -19% y -22%; Trocánter (1): -30% y -32%. Esqueleto Total (ET): -14% (solo caso 1). Tratamiento: Caso 1: Alendronato 10 mg/d; calcio 1-1.5g/d; Vit D 4.000 a 10.000 UI/d el primer 1 ½ año. Después (dosaje de 25 HOD 4 mg/ml) se aumentó a 40.000 - 60.000 UI/d. Caso 2: Pamidronato 200 mg/d; calcio 1 g/d Vit D 2.000 UI/d durante 2 años; se aumentó a 14.000 UI/d. Evolución DMO (figura): Caso 1 (4.5 años) CL: +29.6%, T: +23.7%, CF: +3.7% y ET: +3.3%. Caso 2 (3 años) CL: 11.2%; T: +12.6% y CF: +8.0%. No se observan nuevos aplastamientos vertebrales en el Caso 1. Conclusiones: 1- La combinación de bisfosfonatos, calcio, Vit D en altas dosis produjo un marcado aumento de la DMO especialmente a nivel del hueso, trabecular (CL y T). 2- El gran aumento de la DMO sugiere un déficit de vitamina D con incremento del osteoide pre-tratamiento. 3- Ninguno de los pacientes fue referido por los médicos tratantes de la EC.



2001

EL AUMENTO DE PESO NO ES SUFICIENTE PARA EL INCREMENTO DE MASA ÓSEA EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA. M.B. Oliveri, M.S. Parisi, L. Del Río. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Argentina y Cetir Centre Mèdic, Barcelona, España.

Las pacientes con anorexia nerviosa (AN) presentan como complicación osteopenia y osteoporosis. No se ha establecido aún si el déficit de masa ósea en pacientes adolescentes (previo al pico de masa ósea) puede revertirse parcial o totalmente y cuáles los factores determinantes de esta recuperación. El objetivo de este estudio fue evaluar la masa ósea en pacientes con AN y su relación con los parámetros antropométricos. Se estudiaron 78 jóvenes del sexo femenino con AN. Se midió la densidad mineral ósea ( $\text{g/cm}^2$ ) de columna lumbar (DMOCL) en todas las pacientes y en 48 el cuello de fémur (DMOCF) por DEXA (LUNAR DPX). Se efectuaron controles al año en 26 en CL y en 11 en CF. En 15 se midió CL a los 3 años. Se calculó el Z score de la DMO CL y CF comparando con una población control de mujeres de 11-19 años ( $n = 393$  y  $850$  respectivamente). Resultados: Estudios basales: edad ( $X \pm DS$ ):  $16,3 \pm 1,9$  años (rango: 11 a 19), IMC:  $16,2 \pm 1,9$  y disminución de peso para la edad ( $dp/e$ ):  $22 \pm 9\%$ , DMO-CL ( $\text{g/cm}^2$ ):  $0,994 \pm 0,139$  (Z score: -1.4, T score: -2.0), DMO CF  $0,929 \pm 0,12$  (Z score: -0.1, T score: -0.41). La DMO CL se correlacionó positivamente con el peso:  $r = 0,37$  ( $p < 0,01$ ) y no con el IMC  $r = 0,17$  (NS). La

DMO CF no se correlacionó con el peso ni con el IMC (Spearman rank coefficients). A los 12 meses se observó un aumento promedio del peso del 7 % (41.1 a 44.1 kg,  $p < 0.01$ ) y del IMC de 16.8 a 17.7 ( $p < 0.05$ ), mejorando la dp/e de -19.9 a -16.1 %; la DMO CL y de CF no aumentaron (CL:  $1.018 \pm 0.160$  a  $1.002 \pm 0.130$  y CF:  $0.949 \pm 0.11$  a  $0.913 \pm 0.10$ , NS). En el grupo con seguimiento a los 36 meses ( $n = 15$ ) se observó una mejoría promedio del peso del 10% (38.1 a 42.2 kg,  $p < 0.05$ ) y del IMC de 15.9 a 17.4, ( $p < 0.02$ ), con mejoría de la dp/e de -26.1 a -16.0 y la DMO CL no aumentó:  $0.958 \pm 0.16$  a  $0.929 \pm 0.142$  (NS) (Wilcoxon signed ranks test). Conclusiones: 1) Basalmente se halló disminución significativa de la DMO de CL y no de CF, 2) A pesar de observarse aumento significativo del peso y del IMC al año y 3 años, la DMO de CL (al año y 3 años) y la de CF al año no aumentaron. Este hallazgo sumado a las bajas correlaciones basales de peso, IMC y DMO apoyarían el concepto que la pérdida de peso y su recuperación sólo tienen influencia parcial en la afectación y recuperación de la masa ósea.

## TOMOGRAFÍA CUANTITATIVA PERIFÉRICA (PQCT)

[Volver a índice](#)

1993

EVALUACIÓN DEL CONTENIDO MINERAL TOTAL, TRABECULAR Y CORTICAL POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA CUANTITATIVA PERIFÉRICA (pQCT). J.R. Zanchetta, J.R. Talbot M.T.V. Sánchez. Instituto de Investigaciones Médicas, Buenos Aires. Argentina y Norland, Atkinson WI., USA.

La determinación del Contenido Mineral Óseo (CMO) es de suma importancia tanto para la prevención, como para el diagnóstico y monitorización de la respuesta terapéutica, de los pacientes portadores de osteoporosis u otras enfermedades metabólicas óseas. La medición del CMO del esqueleto axial (vértebras) y periférico (fémur, radio), ha sido generalmente efectuada por medio de scanners de simple o doble energía (SPA. DPA. DEXA), que presentan como inconvenientes: 1. medir el CMO en forma conjunta hueso trabecular más hueso cortical, y 2. expresar el CMO referido a una superficie de proyección (dos-dimensiones, g/cm<sup>2</sup>). Recientemente ha sido desarrollada la Tomografía Computada Cuantitativa Periférica (pQCT, Stratec-Norland), para la determinación del CMO a nivel del hueso trabecular y cortical por separado o en conjunto, y expresando el CMO adecuadamente referido al volumen óseo (tres-dimensiones. mg/cm<sup>3</sup>). Con el propósito de evaluar la reproducibilidad del pQCT en la medición del CMO, se efectuaron determinaciones tanto "in vitro" (fantoma) como "in vivo" (sujetos sanos). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla:

	Fantoma		Reposición		Sin Reposición	4% 4%	4% -5mm	4% +5mm	Dominant - /No Dominant r <sup>2</sup>
	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%	
	hr	d							
Total	0.23	0.35	1.0	0.57	0.55	0.68	0.77	0.7	
Trabecular	0.34	0.52	1.0	0.76	0.66	0.67	0.72	0.9	
Cort/subc	0.31	0.34	1.1	0.90	0.77	0.76	0.69	0.6	
Cortical	0.38	0.17	1.0	0.70	0.65	0.78	0.78	0.9	
n	26	8	32	32	16	16	16	16	16

Conclusión: pQCT, demostró una excelente reproducibilidad en las determinaciones del CMO tanto "in vitro" como "in vivo".

1996

ESTIMACIÓN NO INVASIVA DEL RIESGO DE FRACTURA DE COLLES MEDIANTE pQCT. J.L. Ferretti, F. Capozza, M. Braun, P. Schneider, C. Reiners. CEMFoC (CIUNR-CONICET), Fac. De Medicina, UNR; IDIM-FIM, Bs. As., y Klinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg, Alemania.

Aprovechando la gradación continua de valores de indicadores tomográficos de masa trabecular (MT) y de resistencia a compresión, flexión y torsión (RC, RF, RT) observada en scans transversales de radio distal (pQCT) de 52 hombres y 219 mujeres, normales (N, 156) o fracturados de muñeca (F, 115) apareados por edad entre 45 y 85 años, se calcularon las proporciones F/(F+N) (riesgo relativo de fractura, RFR) para 20 rangos sucesivos e iguales de valores de cada variable, y su poder discriminante N/F mediante ROC-análisis a 100 puntos por curva. Las áreas bajo las curvas (ROC) decrecieron según el orden: MT (contenido mineral trabecular), 78.6% > RC (área seccional cortical), 73.3% > RF (momento de inercia axial seccional), 69.1% > RT (momento de inercia polar seccional), 68.8%, con independencia de sexo y edad. Los RFR (de 0 a 1) correlacionaron significativamente ( $p < 0.001$ ) con los valores por rangos de todas las variables, según el mismo orden de ajuste, con SEE especialmente bajos para indicadores de MT y RC. Los datos indican (a) que el componente de compresión sería más importante que los de flexión o torsión para la fractura de Colles, y (b) que el alto poder discriminante de los

indicadores de MT y RC permite su empleo en curvas de referencia confiables para estimación no-invasiva de RFR en estudios transversales o longitudinales, con recursos biomecánicamente válidos.

1998

CONTRIBUCIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA CUANTITATIVA PERIFÉRICA (pQCT) EN LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA EN UN CASO DE ESCLEROSIS DIAFISARIA MÚLTIPLE (E.D.M.). E. Roldán, Z. Rubin. PQCT Biociencia. BsAs. DEOS. Bs. As.

La enfermedad de Ribbing o E.D.M es una rara displasia diafisaria considerada por algunos autores como la enfermedad de Camurati-Engelmann del adulto. El objetivo de esta presentación es comentar la contribución de la pQCT, para conocer mejor la calidad ósea en una paciente de 77 años, con esta patología. Su cuadro clínico inicial consistía en dolor severo en miembros inferiores con dificultad para la deambulaci3n. El laboratorio revelaba aumento de los marcadores 3seos, y el centellograma, hipercaptaci3n en todas las diáfisis afectadas. Medicada con pamidronato oral y calcio tuvo buena repuesta clínica, humoral y centellográfica. Para completar su evaluaci3n se efectuó densitometría ósea de cuerpo entero (Hologic), que estaba francamente elevada: Tsc: +4.58; Zsc: +6.58, y asimismo un estudio de la concentraci3n mineral volumétrica ósea con cortes tomográficos por pQCT(XCT 3000 Norland Stratec) en huesos sometidos a diferentes tipos de cargas mecánicas. Este sistema tiene un coeficiente de variaci3n menor del 1 % y la radiaci3n recibida por el paciente es de 10 mrem. Se estudió la densidad mineral (VDMO) cortical (ct), y trabecular (trab) en maxilar superior (MS) en diáfisis de fémur (DF) y tibia (DT) además del VDMO se evaluó el área cortical (Act) y la resistencia del hueso a la torsión (SSlp)

M S:	VDMOct:	10 54,8 mg/cm <sup>3</sup>	(Rango normal±2ds: 1010-1120)
	VDMOtrab:	313,6 mg/cm <sup>3</sup>	(Normal: mayor de 200)
2/3 distal DF:	VDMOct:	1141,1 mg/cm <sup>3</sup>	(R.N. ±2ds: 1090-1145)
	Act:	627 mm <sup>2</sup>	(R.N. ±2ds:181,4-211.0)
1/3 prox. DT	SSlp:	5827,4 mm <sup>3</sup>	(R.N. ±2ds: 1510-2340)
	VDMOct:	1135,7 mg/cm <sup>3</sup>	(R.N. ±2ds:1090-1145)
	Act:	471,8 mm <sup>2</sup>	(R.N. ±2ds: 181,4-211.0)
	SSlp:	2990 mm <sup>3</sup>	(R.N. ±2ds: 1510-2340)

Epífisis tibia: Patr3n normal para la edad, con áreas de distinta VDMOtrab. Estos resultados revelan que las densidades volumétricas diafisarias est3n en el límite superior de la normalidad, con corticales francamente ensanchadas y gran resistencia ósea a la deformaci3n. Se puede concluir que en este caso la acumulaci3n de estructura ósea no perturba la adaptaci3n mecanostática, teniendo el hueso, por el contrario, una resistencia superior a la normal.

EVALUACI3N POR pQCT DE LA RESISTENCIA, MACROARQUITECTURA Y MINERALIZACI3N DE LOS HUESOS METACARPIANOS EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDEA. R. Capigli3ni, E.J.A Roldán, S.F. Montoya, G. Sequeira, P. Sifres, E.M. Kerzberg. Serv. Reumatología. Hosp. JM Ramos Mejía y pQCT Bio-Ciencia. Buenos Aires.

Se efectuaron cortes tomográficos en las manos de pacientes con artritis reumatoidea (AR), con o sin corticoides y a voluntarios sin patología articular como grupo control. Un total de 224 diáfisis de metacarpianos (MC) se analizaron para determinar la relaci3n entre el grado de mineralizaci3n ósea (vBMD) regional, el área seccional del tejido cortical (Act) y el índice de estabilidad ósea ante la torsión (SSlp) que indica la resistencia (o el grado de fragilidad) diafisaria. Se utilizó un sistema pQCT de baja radiaci3n (10mrem), XCT 3000 (Norland-Stratec, Pforzheim), calibrado diariamente, cuyos CV son del 0,2-0,8% para vBMD y <3% para determinar SSlp. Los 2do y 3er MC se estudiaron al 50% de la longitud de la diáfisis, el 4to MC al 75% y el 5to MC y la 1ra falange proximal al 90% (metáfisis). En todos los niveles de corte se observó una relaci3n lineal entre el Act y el SSlp (r=0,93; p<0,001). La vBMD con relaci3n al SSlp presentó una curva en "s" itálica, con un sector lineal entre los 850 y 1050mg/cm<sup>3</sup> (r=0,79; p<0,01) indicando que sólo dentro de esos niveles contribuye a la resistencia del hueso. Por precisi3n y mayor linealidad de los datos, sólo en los MC 2do y 3ros (n=91 con AR + 14 controles) se observaron las variaciones por la edad. Las curvas de regresión (ajustadas por cuadrados mínimos) de pérdida de resistencia fueron más pronunciadas en el subgrupo de pacientes que consume corticoides (consideradas como "intento de tratamiento"), siendo este efecto bien evidente en las mujeres postmenopáusicas. Lo mismo se observa con el Act, pero no se hallan diferencias con el vBMD. Mientras que en los MC de estas mujeres el Act mantiene la linealidad con el SSlp (r=0,91 en AR y r=0,92 en AR+corticoides), la contribuci3n de la vBMD esta disminuida en las usuarias de corticoides (AR+corticoides r=0,60 vs AR r=0,87; dif. entre grupos p<0,02, test de regresiones paramétricas). En conclusi3n, la pérdida de resistencia de los MC en AR se debe al deterioro de la macroarquitectura (Act <20mm<sup>2</sup>), y en menor medida a la osteopenia severa (vBMD <900mg/cm<sup>3</sup>), en estas condiciones la resistencia diafisaria cae siempre por debajo de los 40mm<sup>2</sup> de SSlp. El efecto es siempre más marcado en las consumidoras de corticoides. Como esto ocurre manifiestamente en algunas mujeres posmenopáusicas se postula que la agresi3n corticoidea promueve una distorsi3n en el mecanostato.

2000

ANÁLISIS ESTRUCTURAL (pQCT) Y BIOMECÁNICO DEL HUESO CORTICAL FEMORAL EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE DIABÉTICAS (eSS). S. Daniele, G.R. Cointry, M. Meta, S. Montenegro, M.C.Tarrés, S. Martínez, J.L. Ferretti, L. Morisoli. Cátedra de Bioq. Clínica, Fac. de Cs. Bioquímicas; Cátedra de Biología, y CEMFoC, Fac. de Medicina, UNR, Rosario. Santa Fe, Argentina

La osteopatía diabética de la rata es difícil de interpretar con los recursos actuales. Para ampliar este conocimiento con argumentos propios, estudiamos tomográfica (pQCT; XCT-960, Stratec) y mecánicamente (tests

de flexión) las diáfisis femorales de 9 ratas adultas eSS (*Fac. de Cs. Médicas, UNR*) contra los de 10 controles etarias no afectadas. Los resultados fueron inusuales para esta clase de estudios. Los huesos eSS fueron 43% más rígidos ( $p < 0.001$ ) pero 17% menos resistentes a la fractura ( $p < 0.007$ ), es decir, más *quebradizos*, que los controles, y, pese a la similitud de peso corporal entre grupos, mostraron gran reducción de los perímetros perióístico y endóístico, del área y CMO cortical, y especialmente de los momentos de inercia cartesianos y polares (indicadores del diseño diafisario para flexión y torsión; -51% y -58%;  $p < 0.001$ ). Llamativamente, tanto la DMO volumétrica (vDMO) como la rigidez intrínseca (módulo elástico) del tejido cortical fueron supernormales en los huesos enfermos (+3.8% y +154%,  $p < .02$  y  $p < 0.001$ ). La mayor rigidez diafisaria se explica por la mayor rigidez intrínseca del tejido, y ésta, al menos parcialmente, por su mayor calcificación (vDMO). El aumento de la fragilidad ósea sólo puede explicarse por un deterioro del desarrollo óseo tan serio como para que la combinación de las propiedades materiales (supernormales) con las propiedades arquitectónicas (muy reducidas) - que naturalmente define la calidad de hueso integrado -, resulte insuficiente para alcanzar el nivel natural de resistencia diafisaria a la fractura. Estos resultados, congruentes con los obtenidos por otros estudiando ratas diabéticas por estreptozotocina, sugieren un doble defecto: 1. un trastorno severo del desarrollo esquelético, que impediría la optimización de su arquitectura, y 2. un aumento de la mineralización de la matriz ósea, cualitativamente no definido, que, *per-se* o junto con otros cambios micro-estructurales, mejoraría la rigidez intrínseca del tejido, pero a un nivel insuficiente para compensar el primer defecto. Se desconoce si estos hallazgos son extrapolables a la interpretación de la osteopatía diabética humana.

RELACIONES ENTRE LA MORFOMETRÍA METACARPIANA (MM), LA DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO) LUMBAR Y LA FRACTURA (Fx) VERTEBRAL. H. Claus-Hermberg, M.J. Pozzo, M.P. Lozano Bullrich. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina

La MM ha sido utilizado como un método de evaluación de la masa ósea en la era predensitométrica. Los parámetros derivados de él correlacionan con la edad, menopausia y la prevalencia de Fx vertebrales. Con el objeto de establecer si la MM podría contribuir a mejorar la capacidad predictiva del riesgo de Fx vertebral determinado por la DMO, en el presente trabajo se estudiaron las relaciones entre la DMO, la MM y las Fx vertebrales. Material y Métodos: se estudiaron 64 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (DMO lumbar por QCT con T-score  $< 2.5$ ) 22 de las cuales tenían una o más Fx vertebrales (grupo 1, con Fx N=22; grupo2, sin Fx N=42) A todas se les efectuó una Rx de frente de la mano no dominante (1m, 5mA/s, 42kv). Mediante un calibre se midió la suma del espesor de ambas corticales diafisarias (espesor cortical combinado (ECC)) en el punto medio de la longitud del segundo metacarpiano. Los datos se expresan en medias  $\pm$  DS y se aplicó el test U de Mann-Whitney, test de regresión lineal y regresión logística para determinar las comparaciones y asociaciones estadísticas. Resultados: La DMO y ECC para toda la población fueron  $35.8 \pm 13$  mg/cm<sup>3</sup> y  $4.03 \pm 0.5$  mm. respectivamente. La media de ambas variables fue significativamente distinta en ambos grupos; DMO:  $27 \pm 13.4$  vs  $40.3 \pm 10$  mg/cm<sup>3</sup> ( $p < .0001$ ) y ECC.:  $3.7 \pm 0.3$  vs.  $4.2 \pm 0.5$  mm. ( $p < .00001$ ) (grupos 1 y 2 respectivamente). La DMO y la ECC correlacionaron significativamente;  $r = .42$ ,  $p < .05$ . Ambas variables son predictores independientes de la prevalencia de Fx vertebral ( $p < .001$ ). Conclusiones: en este estudio de caso-control la MM aporta información sobre el riesgo de Fx vertebral comparable y adicional a la DMO a pesar que se aplica en un sector del esqueleto compuesto por hueso compacto (a diferencia de la DMO por QCT) y anatómicamente distante de la columna lumbar.

2001

EFFECTOS DE LY333334 (HORMONA PARATIROIDEA RECOMBINANTE HUMANA (1-34)), SOBRE EL HUESO CORTICAL DETERMINADOS POR TOMOGRAFÍACOMPUTADA CUANTITATIVA PERIFÉRICA (PQTC). J.R. Zanchetta, C.E. Bogado, J.L. Ferretti, O. Wang, M. Sato, G. Gaich. IDIM, Buenos Aires y Eli Lilly Research Laboratories, Indianapolis, USA.

El tratamiento con hormona paratiroidea recombinante humana (1-34) (rhPTH (1-34)) disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida. Aún cuando el tratamiento resulta en un marcado aumento de la BMD en regiones trabeculares, las regiones predominantemente corticales, como el radio proximal, no parecen responder de la misma forma. A diferencia de la DXA y la SPA, la pQCT permite evaluar propiedades estructurales y geométricas del hueso relevantes a su resistencia a las fracturas. Estudiamos 101 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida asignadas aleatoriamente a recibir placebo (n=38), 20 ug (n=35) o 40 ug (n=28) de rhPTH (1-34) por día en forma inyectable, a las que se realizó mediciones de pQCT en el radio proximal luego de una media de 21 meses de tratamiento, usando un Stratec XCT 960. Los resultados se ven en la tabla como media (DS).

	Placebo	PTH20	PTH40
BMD cortical (mg.cm <sup>3</sup> )	961.8 (71.1)	969.4 (53.3)	930.3 (70.4)
BMC cortical (mg)	66.82 (8.14)	70.51 (6.31)	69.16 (8.18)
Área cortical (mm <sup>2</sup> )	69.29 (6.09)	72.39 (5.07)	73.88 (6.67)*
Circunferencia perióística (mm)	38.72 (0.86)	39.12 (0.81)	40.59 (0.95)*
Circunferencia endóística (mm)	24.85 (2.32)	24.74 (1.53)	26.74 (1.72)*
Momento de inercia axial (mm <sup>4</sup> )	698.7 (82.22)	718.1 (87.78)	805.3 (107.93)*
Momento de Inercia polar (mm <sup>4</sup> )	2061.9 (148.01)	2207.8 (165.33)*	2459.1(208.04)*

\* =  $p < 0.05$  vs. placebo

Comparado con placebo los pacientes ti-atados con 40 ug/día de rhPTH (1-34) mostraron mayores circunferencias endóísticas y perióísticas, así como mayor área cortical. Estas diferencias resultaron en mayores momentos de inercia axiales y polares. En conclusión, el tratamiento con rhPTH (1-34) resulta en cambios en características estructurales y geométricas predictivas de la resistencia ósea a las fracturas.

ANÁLISIS TOMOGRÁFICO ORIGINAL DE LA ESTRUCTURA Y LA RESISTENCIA ÓSEAS Y DE LAS RELACIONES MÚSCULO-HUESO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI). J.L. Ferretti, E.J.A. Roldán, G.R. Cointry, C. Tau. Hospital Pediátrico, Buenos Aires; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, UNR, Rosario.

La resistencia de los huesos largos depende de determinantes "materiales" (rigidez del tejido calcificado) y "morfométricos" (masa y distribución del tejido cortical), a su vez afectados por el trabajo muscular regional. Esas variables están fuera del alcance de la densitometría standard. Con el objeto de describir biomecánicamente las alteraciones músculo-esqueléticas propias de la OI, determinamos tomográficamente (pQCT) indicadores de propiedades materiales (densidad mineral volumétrica "aparente" - comprendiendo los poros -, vDMO) y morfométricas (perímetros, área y momentos de inercia seccionales) del tejido cortical tibial, y el área muscular total y libre de grasa en scans de pantorrilla, en 15 niños y niñas de 2-16 años, 5 con cada uno de los tipos I, III y IV de la enfermedad, y 33 controles normales. Correlaciones significativas entre estas variables (siempre  $p < 0.01$  a  $p < 0.001$ ) demostraron que: 1. la vDMO cortical fue erráticamente afectada en la OI, con escaso impacto sobre la resistencia ósea; 2. el desarrollo del área y del diseño arquitectónico cortical fue severamente afectado, con impacto real sobre la resistencia ósea; 3. los niños con tipos III y IV mostraron valores muy bajos, y los del tipo I intermedios, de área y vDMO cortical, resistencia ósea (incidencia anual de fracturas) y masa muscular, respecto de los controles; 4. la masa de la musculatura regional y el nivel de actividad física (score subjetivo) mejoraron la masa (por modelación perióstica), la vDMO (por inhibición de la remodelación haversiana) y la resistencia ósea en todos los OI, más notablemente en el tipo I que en los III y IV; y 5. una transformación grasa parcial de la musculatura (de etiopatogenia a determinar) podría haber afectado independientemente la salud ósea, especialmente en los tipos III y IV. Se pretende haber descrito en forma original un conjunto de factores que afectan la salud músculo-esquelética de estos niños, que evidencian una saludable supervivencia del "mecnostato" óseo (jerarquizando el rol de la actividad física) por encima del trastorno microestructural del colágeno.

## ULTRASONOGRAFÍA (US)

[Volver a índice](#)

1992

EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL DEL CALCANEOS POR ULTRASONIDO. D. González, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas.

Se determina la velocidad de transmisión del sonido en m/sec (SOS), la atenuación de la banda de ultrasonido en dB/MHZ (BUA) y un índice derivado de ambas mediciones y denominado rigidez en mujeres normales ( $n = 105$ ) pacientes osteoporóticas ( $n = 24$ ) y pacientes referidas para determinar su status óseo ( $n = 196$ ), con un equipo de ultrasonido (Achilles). Los coeficientes de variación de la medición en dos mujeres jóvenes fueron los siguientes: SOS: 0.3%, BUA: 2.1% y rigidez 2.2%. En las mujeres normales entre la 3ra y 7ma década el valor de SOS disminuyó de  $1567 \pm 27$  a  $1520 \pm 23$ , SUA de  $123 \pm 12$  a  $111 \pm 11$  y la rigidez de  $101 \pm 13$  a  $80 \pm 13$ . Todos los valores disminuyen ya a partir de la cuarta década. Las pacientes osteoporóticas con aplastamientos vertebrales (edad promedio  $63 \pm 10$  años) tenían los siguientes valores: SOS:  $1495 \pm 18$  (Z score versus normal joven -2.4); BUA:  $96.0 \pm 9.2$  (Z score -2.0) y rigidez  $631 \pm 9$  (Z score -2.9). La correlación entre las mediciones por ultrasonido y la densidad mineral de la columna determinada por DEXA fueron las siguientes: SOS: +0.50; BUA: +0.53; rigidez: +0.39 ( $p < 0.001$  en los 3 casos). En conclusión la evaluación ósea por ultrasonido tiene una adecuada reproducibilidad y discrimina los pacientes osteoporóticos de los normales. Su utilidad diagnóstica debe ser investigada en comparación con los métodos actuales más utilizados.

1996

MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD DEL SONIDO DE LA TIBIA EN MUJERES CON FRACTURAS DE CADERA. E. Vega, A. Wittich, C. Mautalén, P. Carrilero, A. Otaño Sahores, F. Silberman. Sección Osteopatías Médicas y División Traumatología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

El propósito del trabajo fue investigar la sensibilidad diagnóstica de la medición de la velocidad del sonido (VS) de la tibia en mujeres con fractura de cadera. Pacientes y Métodos: Se midió la VS de la tibia contralateral (SoundScan 2000) en un grupo de 56 mujeres que sufrieron recientemente una fractura de cadera ante traumatismos mínimos o moderados (Edad:  $76.6 \pm 7.4$  años [rango: 60-91 años]; peso:  $59.9 \pm 9.5$  kg; talla:  $156 \pm 7$  cm) y 120 mujeres controles [ $r = 20-90$  años]. De la población total de mujeres se analizaron 37 mujeres que fueron utilizadas como controles de similar edad y sexo (edad:  $74.5 \pm 5.8$  años; peso:  $60.7 \pm 5.9$  kg; talla:  $155 \pm 4$  cm). El intervalo entre la fractura de cadera y la medición de la VS fue de  $8 \pm 5$  días. Resultados: Las pacientes con fracturas de cadera tuvieron una VS de la tibia significativamente menor comparado con los controles de similar edad ( $3684 \pm 177$  vs.  $3800 \pm 87$  m/seg;  $p < 0.001$ ). La VS de la tibia correlacionó significativamente con la edad en las pacientes con fracturas de cadera ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.005$ ) y en los controles ( $r = 0.49$ ;  $p < 0.001$ ). En el grupo de mujeres



menores de 75 años de edad la diferencia entre pacientes y controles no fue significativa, mientras que en el grupo con más de 75 años la diferencia fue estadísticamente significativa. Los resultados fueron los siguientes:

	Controles	Fracturas de cadera	Z-score	p
<75 años SOS (m/seg)	3823±89	3756±137	-1.0	n.s.
>75 años SOS (m/seg)	3760±72	3645±186	-1.2	<0.05

Las pacientes con fracturas trocántéricas presentaron una menor VS de la tibia que aquellas con fracturas cervicales ( $3592 \pm 171$  vs  $3786 \pm 117$  m/seg;  $p < 0.001$ ), mientras que la edad y el peso fueron similares. Conclusiones: Estos resultados indicarían que la velocidad del sonido de la tibia fue menor en las mujeres con fracturas de cadera que en las controles, pero dicha diferencia parece ser significativa sólo en las mujeres de mayor edad.

#### EVALUACIÓN ÓSEA POR ULTRASONIDO DE LA TIBIA EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CRÓNICOS.

A. Wittich, E. Vega, C. Casco, C. Forlano, F. Segovia, A. Marini, M. Nadal, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas y Servicio de Nefrología del Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina.

Se midió la velocidad de ultrasonido en el hueso cortical de la tibia con un equipo Soundscan 2000 en 42 pacientes (30 hombres y 12 mujeres) edad:  $48.7 \pm 3$  años rango: 20-86 años sometidos a hemodiálisis crónica y en 120 sujetos controles (62 hombres y 118 mujeres). La velocidad de ultrasonido fue significativamente más baja en los pacientes hemodializados que en los controles (hombres  $3734 \pm 266$  vs.  $3937 \pm 85$  m/seg  $p < 0.002$ ; mujeres:  $3608 \pm 188$  vs.  $3898 \pm 191$  m/seg  $p < 0.0001$ ; población total vs controles  $3698 \pm 251$  vs  $3917 \pm 104$  m/seg  $p < 0.001$ ). Las determinaciones bioquímicas incluyeron calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina ósea y parathormona intacta, (iPTH). El valor promedio de fosfatasa alcalina ósea fue de  $51 \pm 76$  IU/L (VN: 3-21) y el de iPTH fue de  $697 \pm 838$  pg/ml (VN: 10-65). El calcio sérico fue de  $8.3 \pm 1.3$  mg/dl (VN: 8.9-10.4) y el de fósforo fue de  $6.0 \pm 1.9$  mg/dl (VN: 2.5-4.5). Hubo correlación significativa entre la velocidad de ultrasonido con los niveles séricos de iPTH ( $r: 0.62$   $p < 0.0001$ ) y de fosfatasa alcalina ósea ( $r: 0.71$   $p < 0.0001$ ). No se encontró correlación entre la velocidad de ultrasonido y los valores de fosfatasa alcalina ósea, calcio, fósforo. Tampoco se encontró correlación con el tiempo de hemodiálisis. Conclusión: La velocidad de ultrasonido de la tibia fue significativamente más baja en pacientes en hemodiálisis crónica con una correlación significativa con los valores de parathormona intacta y de fosfatasa alcalina. Estudios posteriores son necesarios para evaluar su potencial uso en el manejo clínico de la osteodistrofia renal de los pacientes en hemodiálisis crónica.

1998

DIFERENTE SENSIBILIDAD DEL ULTRASONIDO Y DEXA PARA VALORAR MASA ÓSEA EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA CRÓNICA. B. Oliveri, S. Di Gregorio, G. Tate, J. Hofman, P. Maid, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

Los corticoides (Cs) aún a dosis bajas deterioran la masa ósea. Se ha descripto mayor riesgo de fracturas vertebrales que el esperado para la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar comparado con pacientes con osteoporosis primaria, lo que sugeriría una afectación diferente de la calidad y arquitectura del hueso independiente de la masa ósea. Para evaluar esta hipótesis se midió simultáneamente DMO por DEX y ultrasonido (US) en mujeres con tratamiento crónico con corticoides. Población: Veintitrés (23) mujeres con un promedio de edad  $57 \pm 14$  años ( $X \pm DE$ ) con los siguientes diagnósticos: artritis reumatoidea (17), polimialgia reumática (5) y lupus eritematoso sistémico (1) fueron estudiadas. El tratamiento corticoideo recibido fue de  $6.2 \pm 2.8$  mg/día de prednisona durante un período de  $9 \pm 9$  años. Cuatro pacientes (17%) tuvieron fracturas. Métodos: Se midió DMO por DEXA (Expert) en esqueleto total (ET), columna lumbar (L2-L4), cuello femoral (CF), trocánter (troc.); por US (Achilles) se determinó: atenuación de la banda de sonido (BUA), velocidad de la onda de sonido (SOS) y el índice Stiffness. Se realizó morfometría de columna vertebral (MXA). Los resultados se compararon con una población testigo. Se calculó el Z score y el porcentaje de pacientes con -1 ó -2 Z score. Resultados: Todos los Z score fueron significativamente diferentes de los normales: ET  $-0.9 \pm 0.9$ ; CF  $-0.91 \pm 1.3$ ; Troc.  $-0.93 \pm 1.3$ ; L2-L4  $-0.68 \pm 1.1$ ; BUA  $-2.0 \pm 1.7$ ; SOS  $-0.92 \pm 1.1$ ; Stiffness  $-1.6 \pm 1.5$ . El Z score del BUA demostró una mayor afectación ( $p < 0.03$ ) que el Z score del SOS y DMO del resto de las áreas.

	ET	CF	Troc.	L2-L4	BUA	SOS	Stiffness
%Z<-1	43	52	48	36	65	52	60
%Z<-2	13	22	17	14	48	17	39

Aproximadamente el 50% de las pacientes tuvo una disminución en todas las áreas pero más marcada en BUA e índice Stiffness (z-2) (48 y 39% respectivamente) versus el 15% de las áreas restantes. Los valores de MXA fueron normales. Conclusiones: Los estudios sugieren una alteración mayor de la arquitectura ósea (parámetro evaluado por BUA) que de la densidad mineral basados en que el compromiso esquelético es más severo cuando se evalúa por medio del BUA que por DMO.

2000

EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA POR ULTRASONIDO EN MUJERES CON HIPERPROLACTINEMIA. C. Gómez Acotto, D.J. Pietrobelli, R. Artese, D. Katz, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas y Consultorio de Neuroendocrinología. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

La hiperprolactinemia es una causa frecuente de amenorrea secundaria. Se acompaña de osteopenia que se atribuye al bajo nivel de estrógenos circulantes en estas pacientes. Se observa compromiso tanto del hueso trabecular como del cortical predominando el primero. Se ha descripto que la repercusión a nivel óseo es mayor en

las mujeres hiperprolactinémicas con amenorrea que en las eumenorreicas. En la literatura no hay datos de la afectación de la masa ósea determinada por ultrasonido en estas pacientes. Nuestro objetivo fue estudiar la masa ósea por densitometría de rayos X y ultrasonido de calcáneo en mujeres con diagnóstico de hiperprolactinemia sin tratamiento y seguir su evolución. El estudio está en ejecución. Se estudiaron 17 pacientes; tres fueron excluidas por hipopituitarismo. De las restantes diez de estas pacientes estaban en amenorrea y cuatro de ellos ciclos normales. La edad: 35.6±9.6 años (rango: 19-49), peso: 66.1±8.8 Kg., talla: 157.6±3.9 cm. Se midió la densidad mineral ósea de columna lumbar, cuello femoral, esqueleto total y subáreas y la composición corporal (masa magra y masa grasa) por DEXA (Lunar Expert) y ultrasonido en calcáneo con un aparato Achilles. Los resultados fueron los siguientes:

	X±SD	Z-score±SD	p
BUA(db/MHz)	103±12	-1.8±1.1	<0.005
SOS(m/s)	1545±18	-0.7±0.8	<0.05
Stiffness(%)	84.4±16	-1.4±0.9	<0.001
L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	1.07±0.1	-0.9±0.9	<0.02
C. Femoral(g/cm <sup>2</sup> )	0.917±0.1	-0.04±1.2	ns
T. Esqueleto(g/cm <sup>2</sup> )	1.092±0.1	-0.3±0.7	ns

Los parámetros de ultrasonido: BUA, SOS y Stiffness están disminuidos en las mujeres hiperprolactinémicas comparadas con la población normal. Esta disminución es similar a la mostrada en la densidad mineral ósea (L2-L4 y columna en esqueleto total) y mayor que el cuello de fémur y el esqueleto total. Los resultados obtenidos muestran que el ultrasonido de calcáneo es un método eficaz para valorar la masa ósea en las pacientes hiperprolactinémicas.

2002

#### SCREENING POBLACIONAL DE STATUS ÓSEO CON ULTRASONIDO EN URUGUAY: RESULTADOS INICIALES EN MUJERES DE 40-69 AÑOS. D. Wiluzanski, A.L. Ronco. Clínica CENTRÓSEO, Montevideo, Uruguay

Con el fin de investigar la capacidad del ultrasonido para el despistaje de la condición ósea y sus posibles asociaciones con historia de fracturas en una subpoblación de mujeres uruguayas de edades comprendidas entre 40-69 años, en el período se llevaron a cabo 1265 estudios de densitometría en calcáneo. Las mujeres fueron invitadas por medios masivos de comunicación a concurrir a efectuarse el examen. Un 87% procedió de Montevideo y el 76% estaba afiliado al sistema mutual pre-pago. A las concurrentes se les administró un breve cuestionario para ser autocompletado, con preguntas sobre datos filiatorios, algunos antecedentes de patologías médicas específicas, medicación recibida, status menstrual e historia de fracturas conocidas en antebrazo, columna, cadera, costillas y otras. Se consignó en el formulario el valor de T-score hallado como producto del estudio. El T-score (rango -4.0 a +3.3) fue dividido en terciles para su tratamiento estadístico posterior, y también dicotomizado según la mediana (-0.8), a los efectos de análisis estadísticos complementarios. Fueron observadas notorias diferencias de distribución del T-score según grupos etarios (p=0.00000). Mientras que dentro del tercil más bajo (T-score ≤ -1.3) sólo se hallaron un 14.3% de las mujeres de 40-44 años, la frecuencia se incrementa en forma lineal, alcanzando un 62.3% en las de 65-69 años. Los resultados indican que las postmenopáusicas tuvieron un riesgo relativo (RR) de 3.6 significativo de tener un T-score bajo (< -0.8) que las premenopáusicas. También, el riesgo de al menos una fractura entre aquellas con T-score bajo con respecto a las de T-score alto fue RR=1.94 (crudo) y RR=1.83 (ajustado por status menopáusico). Se registraron un total de 126 fracturas, siendo de ellas 85 (67.5%) con un T-score bajo. En el grupo etario más joven, las fracturas en esta condición sólo fueron un 27.3%, mientras que en el grupo 60-64, fue el 91.7%. Este subgrupo en particular mostró un RR=5.84 de tener fracturas con t-score bajo respecto del grupo joven de 40-44. Los resultados nos sugieren una utilidad del procedimiento como metodología de despistaje de alteraciones en el status óseo. Los hallazgos plantean la necesidad de comparar resultados de estudios por densitometría ósea convencional en las mismas mujeres con el fin de investigar si el ultrasonido discrimina mejor para alguna región anatómica en particular, estudios que actualmente están en curso en nuestro Centro.

#### STATUS ÓSEO, MENOPAUSIA Y EDAD EN EL RIESGO DE FRACTURA: UN ESTUDIO POBLACIONAL PILOTO CON ULTRASONIDO EN URUGUAY. A.L. Ronco, D. Wiluzanski. Clínica CENTRÓSEO, Montevideo, Uruguay

Con el fin de investigar las posibles asociaciones del status óseo por ultrasonido, la edad y el status menopáusico con el riesgo de fracturas en una subpoblación de mujeres uruguayas de edades comprendidas entre 40-69 años. Las mujeres fueron invitadas por medios masivos de comunicación a concurrir a efectuarse el examen. Un 87% procedió de Montevideo y el 76% estaba afiliado al sistema mutual pre-pago. A las concurrentes se les administró un breve cuestionario para ser autocompletado, con preguntas sobre datos filiatorios, algunos antecedentes de patologías médicas específicas, medicación recibida, status menstrual e historia de fracturas conocidas en antebrazo, columna, cadera, costillas y otras. Se registró en el formulario el valor de T-score hallado como producto del estudio. El T-score (rango -4.0 a +3.3) fue dividido en terciles para su tratamiento estadístico posterior, y la variable de interés fue la presencia o ausencia de fractura, siguiendo una metodología de análisis tipo caso-control. Además de análisis estadísticos básicos, se aplicaron modelos de regresión logística para el análisis multivariado. Los análisis revelaron que las postmenopáusicas tuvieron un riesgo relativo (RR) de 1.49 (IC 95% 0.91-2.45) de tener alguna fractura respecto de las premenopáusicas, ajustando por T-score. Por otra parte, con el grupo de edades 40-44 como referencia, las mujeres de 60-64 tuvieron un RR=3.26 (IC 95% 1.16-9.15) de tener alguna fractura, controlando por status menopáusico, T-score y edad. Finalmente, tomando como categoría de referencia el tercil más bajo de T-score, aquellas mujeres dentro del tercil más alto (≥ -0.2), mostraron una

clara tendencia a la reducción de riesgo de fractura: antebrazo (RR=0.75), columna (RR=0.31), costillas (RR=0.07) y alguna fractura (RR=0.51), siendo estos 2 últimos riesgos estadísticamente significativos y sugiriendo un patrón dosis-respuesta. No obstante la necesidad de mejoramiento metodológico con el fin de reducir sesgos en la muestra a estudiar, en base a los hallazgos se plantea la posible utilidad del método aplicado como orientador hacia la detección de una potencial subpoblación de riesgo de fracturas, y se destaca la necesidad de expandir la muestra en cantidad, procedencia y grupos de edades, a fin de aumentar la confiabilidad de los resultados.

## LABORATORIO: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO

[Volver a índice](#)

1984

VALORES NORMALES DE CALCIO Y PARATHORMONA SÉRICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA BAJO DIETA LIBRE. R.L. Papazian, A.N. Doval, J. Zanchetta. Hospital Nacional A. Posadas, Instituto de Investigaciones Médicas. U.B.A.

La determinación de la calcemia por los métodos habituales no es la más adecuada. No existen en nuestra población pediátrica valores de referencia para calcio sérico y PTH; éste es pues el objetivo del presente estudio y a su vez comparar el método complexométrico con el de espectrofotometría de absorción atómica (EAA). Material y Métodos: Se tomaron 17 niños normales concurrentes al Consultorio Externo de Niño Sano y de Endocrinología Pediátrica del Policlínico Posadas, que recibían una dieta normal por interrogatorio. No recibían medicación, aporte vitamínico ni mineral. Se extrajo sangre en ayunas, con lazo flojo, en no más de 60 segundos. Se determinó la calcemia por cresolfaleína-complexona (CC) (Moorehead-Biggs) y por EAA. La PTH por RIA, anticuerpo bovino, carboxilo terminal y hormona intacta. Resultados: Los valores promedio de calcio por CC fueron:  $3.28 \pm 0.62$  (DS), Rango: 7.0 – 9.0 mg/100 ml; Calcio por EAA:  $9.98 \pm 0.69$  (DS), Rango: 8.5 – 10.8 mg/100 ml; PTH (n=5):  $0.67 \pm 0.14$  (DS), VN adultos:  $0.44 \pm 0.08$  ng/ml. Conclusiones: Los valores de calcio por método CC son evidentemente inferiores a los obtenidos por EAA. El rango normal para CC es 8.5 a 10.5 y para EAA 9.0 a 10.8. La media de adultos para EAA es 9.8 mg/100ml, muy similar a la obtenida en niños. La calcemia por ambos métodos presenta una correlación de 0.52. De acuerdo a los resultados obtenidos pensamos que la sensibilidad del método por CC no es de utilidad para valores extremos de calcemia. Los valores de PTH hallados son superiores a la media normal de adultos.

REEVALUACIÓN Y EXPERIENCIA CON NUESTROS MÉTODOS COLORIMÉTRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CALCIO Y FOSFATO EN LÍQUIDOS BIOLÓGICOS, AL CABO DE DIEZ AÑOS DE USO CONTINUADO. L.E. Lorenzo. G.A. Drappo. Wiener Laboratorios SAIC, Departamento de Investigación y Desarrollo, Rosario.

La determinación colorimétrica de calcio y fosfato se ha incorporado a la rutina diaria del laboratorio clínico, con una evidente mejora en las posibilidades de diagnóstico de osteopatías; pero no debe olvidarse que estas determinaciones tienen un rango normal muy estrecho ( $\pm 1$ mg/dl), haciendo crítico su comportamiento analítico. Hemos reevaluado dos métodos originales de nuestro grupo: a) un método colorimétrico para la determinación de calcio basado en la reacción con cresolfalexona en AMP/metanol y, b) un método colorimétrico para la determinación de fosfato, basado en la reacción de molibdato/ascórbico en medio arsenito/citrato. Se evaluaron reproductibilidad, recuperación, linealidad y cinética; el método a) se comparó con un método considerado de referencia (AA) y se recopiló las causas de error y variabilidad observadas en la práctica. Se concluyen que ambos métodos poseen elevada sensibilidad, detectando variaciones del orden de 0.5 a 2.0 ppm, según el fotómetro empleado. La variabilidad diaria es menor al 2% para todos los niveles, y menor al 5% en días diferentes. La recuperación oscila entre 97 y 102%, sin interferencias por compuestos normales o patológicos. Las fuentes de error y variabilidad más frecuentes son: la limpieza del material, la calidad del agua destilada, la falta de linealidad de los fotómetros y las contaminaciones de los reactivos, en especial los testigos. Parecería aconsejable aplicar a estos métodos tan sensibles las precauciones usuales en fotometría de llama y AA.

EVALUACIÓN DE EQUIPOS COMERCIALES PARA USO DIAGNÓSTICO. I. EQUIPO PARA LA DETERMINACIÓN DE CALCIO EN SUERO Y ORINA. M.M. Moralejo, H. Taffetani, J.R. García. Cátedras de Análisis Clínicos y Práctica de Hospital, Área de Biología Aplicada, Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Nacional del Sur.

Se evaluó un equipo comercial para la determinación de calcio en suero y orina. Se verificó la linealidad de la reacción colorimétrica, la reproducibilidad del procedimiento, la exactitud de los resultados, la concentración de la solución testigo, la recuperación del calcio agregado a suero y orina, el valor de los blancos de reactivos, y la información suministrada con el equipo. La curva de calibración es lineal hasta 20 mg/100ml, pero no pasa por el origen. El equipo proporciona resultados falsos, debido a la concentración incorrecta del testigo suministrado. Los blancos fotocolorimétricos equivalen a 3.32 mg/100ml de calcio. La información suministrada con el manual de instrucciones cubre el 20% de lo deseable. Los valores normales indicados no son aplicables al procedimiento empleado en el equipo.

DETERMINACIÓN DE 1,25-DIHIPOXIVITAMINA D<sub>3</sub> POR RADIOINMUNOANÁLISIS. J. Sellés. Dep. de Biología, Univer. Nacional del Sur.

La determinación de los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> ha permitido conocer mejor su metabolismo, establecer el compromiso de éste en diversas patologías, su posible valor diagnóstico y seguimiento de la

respuesta a terapia médica o quirúrgica. La realización de un análisis combinado, consistente en la determinación en sangre de los principales metabolitos (25-hidroxivitamina-D<sub>3</sub>, 24,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y 1,25-dihidroxivitamina-D<sub>3</sub>) resulta útil para una mejor interpretación y comprensión de los resultados. En esta comunicación se describirá la determinación por Radioinmunoanálisis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, el metabolito hormonal activo de la vitamina D<sub>3</sub>. El procedimiento consiste en la extracción del suero con acetonitrilo, prepurificación por cromatografía en fase reversa y separación de los distintos metabolitos por cromatografía de alta presión. El 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> aislado se determina por RIA con un anticuerpo policlonal de oveja, usando Carbón-Dextrán para la separación del metabolito libre. En caso de emplear un anticuerpo monoclonal, se hace una pre-precipitación del anticuerpo con un segundo anticuerpo (anti-Ig G de ratón), incubación del complejo anticuerpo-segundo anticuerpo con el metabolito radioactivo y el aislado del suero. La separación del metabolito libre del unido al complejo anticuerpo-segundo anticuerpo se efectúa por centrifugación. El metabolito radioactivo empleado es el 1 α ,25-dihidroxi (26,27-metil <sup>3</sup>H) colecalciferol. La determinación se efectúa por triplicado y se confecciona una curva estándar en un rango de concentración de 1.25 a 160 pg/tubo.

**TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE HIDROXIPROLINA URINARIA MEDIANTE ADSORCIÓN E HIDRÓLISIS POR CATALISIS HETEROGÉNEA SOBRE RESINA DE INTERCAMBIO CATIONICO.** M.C. Vidal, N. Pérez Jimeno, R. Puche. Cátedra de Química Biológica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Se ha investigado y modificado el método de Nobbs B.T., Walker A.W. y Davies J.J. (A simplified method for the estimation of urinary total hydroxyproline) publicado en Clin. Chem. Acta 64: 219-221 (1975) con una descripción insuficiente. La técnica consta de los siguientes pasos: adsorción de aminoácidos y péptidos sobre Amberlite CG-120, hidrólisis por catálisis heterogénea a 100-110°C, elución de los aminoácidos y colorimetría. Las ventajas de esta técnica respecto de la de Kivirikko, Laitinen y Prockop (Analyt. Biochem. 19: 249 (1967)) son las siguientes: a) aislamiento de péptidos urinarios y control del porcentaje de hidrólisis, b) disminución del número y costo de reactivos y del tiempo de operaciones totales y c) reacción colorimétrica con producción de un cromógeno de mayor coeficiente de extinción. En las condiciones de la técnica, la hidrólisis de los péptidos es del 30% (constante entre 0 y 400 mg de hidroxiprolina-péptidos/litro) y la recuperación de la hidroxiprolina es del 80%, lo que impone trabajar con un estándar simultáneo de gelatina o hidroxiprolina cuando se desea medir hidroxiprolina total y libre, respectivamente. Con alícuotas de 0.5 ml de orina, la técnica no requiere modificaciones hasta una concentración de 450 mg de hidroxiprolina/litro. Coeficiente de variación entre duplicados de una muestra analizada repetidamente: 9.3%.

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA TEÓRICA DEL CITRATO Y EL MAGNESIO RESPECTO A LA CRISTALIZACIÓN DEL OXALATO DE CALCIO.** C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Médicas, Sección Metabolismo, Facultad de Medicina, U.B.A.

El cálculo del estado de saturación de la orina con respecto a las sales calcúgenas ha sido considerado un dato de inestimable valor en el manejo de pacientes con litiasis renal. El magnesio (Mg) y el citrato (Cit) son reconocidos como inhibidores de la cristalización de oxalato de calcio (Ox Ca). A efectos de intentar una cuantificación de ese poder inhibitorio, se estudió la variación en el producto de actividad (PA) con respecto al OxCa utilizando los datos obtenidos en orinas de 24 hs de 32 testigos normales y 45 pacientes formadores de cálculos de OxCa. El cálculo de los PA se llevó a cabo mediante un programa de computación interactivo, que a partir de las concentraciones totales de calcio (Ca), Mg, sodio, potasio, amonio, fósforo, oxalato (Ox), sulfato, Cit, pH y constantes de disociación conocidas, calcula la concentración de los complejos formados entre estos constituyentes. La "concentración iónica" de Ca y Ox resulta de restar a la concentración total el monto de dichos complejos. El producto de solubilidad termodinámico del OxCa se estimó en  $0.253 \times 10^{-8} M^2$ . Los resultados muestran que tanto las orinas de los sujetos normales como las de los litiasicos están supersaturadas con respecto al OxCa. Sin embargo el grupo de pacientes litiasicos mostró un grado de saturación mayor, estadísticamente significativo. Variando las concentraciones de Mg y Cit con el resto de los valores constantes, no logramos establecer una relación directa entre el aumento de la excreción de Mg y Cit y la disminución del PA, y aún valores extremos de Mg y Cit no lograron ubicar un paciente litiasico en los valores del grupo control. Concluimos que si bien es posible demostrar una capacidad inhibitoria por parte del Cit y del Mg, ambos tienen una incidencia que difícilmente pueda contrarrestar en efecto del Ca, el Ox y el volumen urinario, que se muestran como los principales determinantes del estado de saturación urinario con respecto al OxCa.

1985

**MICROTÉCNICA PARA LA TITULACIÓN DIRECTA DE CALCIO CON EDTA EN MUESTRAS BIOLÓGICAS.** C. Gazzola, J.L. Ferretti. Cátedra de Biología I-II. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas Universidad Nacional de Rosario.

Se describe una metodología sencilla y económica para la determinación de calcio en muestras biológicas pequeñas, precisas y aplicables al laboratorio clínico o de biología experimental. Se requiere una microburate a pistón, capaz de dispensar un microlitro y un fotocolorímetro apto para leer a 480 nm. Se pueden utilizar muestras de suero o plasma (100 microlitros), orina acidificada (100 microlitros) o soluciones ácidas de cenizas de dieta, hueso o heces, de concentración próxima a 10 mg Ca / dl, trabajando con reactivos en baño de hielo. El instrumento se lleva a 100% de transmitancia (T) con blanco de agua fría. El medio de reacción se prepara directamente en el tubo de lectura, con 5 ml de agua, cuatro gotas de NaOH 8 N, y una gota de cianuro de potasio al 1% y 3 gotas de citrato de sodio si se trata de muestras de orina, heces o dieta. Por último una gota de solución de murexida 1,5 mg/ml preparada a partir de una solución madre de 10 mg/ml en etanol mantenida en heladera. Se utiliza como titulante EDTA 0.01 M agregado en fracciones de 10 microlitros. El proceso se interrumpe cuando se obtienen 3 lecturas constantes de T, lo que generalmente se consigue en 2 minutos.

Graficando las lecturas contra los microlitros de EDTA acumulados se toma como punto final a la abscisa de la intersección de las rectas componentes de cada curva de titulación. Los valores finales se obtienen relacionando estos resultados con el obtenido de igual manera con una solución testigo de 10 mg de calcio %. Si se trabaja dentro de los 15 minutos de preparadas las soluciones y se mantiene la temperatura en 4°C es posible obtener, en determinaciones por triplicado, desviaciones standard del orden del 1% de la media.

1986

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PATOGENICOS DEL PRURITO (PR) EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS CRÓNICA (HC). L. Sivak, C. Alberro, Z. Man, V. Castillo Palacios, N. Cavalli, O. López Blanco, M. Nadal, D. Gotlieb, A. Bagur, C. Mautalén, J.C. Hoschoian. Serv. Nefrología y Sec. Lab. Sanatorio Güemes Hosp. Priv. y U. de Osteopatías y Lab. de Investig. Endócrinas Hosp. de Clínicas. Bs. As., Argentina.

Se estudiaron 94 pacientes (pac.), 64 varones y 30 mujeres en HC, con una edad de  $51 \pm 16$  años, con un tiempo de evolución en HC (TEHC), de  $40.5 \pm 27$  meses. El PR se definió como actual (PRA), pasado (PRP), por el TEHC, si era generalizado, circunscripto extradiálisis, intradiálisis solamente (IS), permanente y si existían lesiones de rascado. Se investigó la presencia de diabetes (DB), hepatopatía, alcoholismo, psicopatía o enfermedades sistémicas. Se cuantificó la ingesta de calcio,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y Vitamina D. Se determinó simultáneamente PTH-MM por RIA, calcio iónico ( $\text{Ca}^{++}$ ), (electr. específico), calcio total (CAT), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA), glucemia (Gl), urea, creatinina, uricemia, bilirrubina, TGP y TGO. De 52 pac. (55 %), presentaron PR (grupo I), (49 % PRA y 6,3 % PRP); en tanto 42 pac. (45 %) no lo presentaron (grupo II). Los datos de diferenciación estadísticamente significativos (D.E.S.), fueron: + TEHC ( $48 \pm 32$  meses vs  $33 \pm 26$  meses  $P < 0.01$ ). + Glucemia ( $121 \pm 38$  ng/dl vs  $101 \pm 17$  mg./ dl.  $P < 0.05$ ). + incidencia de DB (10 % en Grupo I vs 2 % Grupo II). Las det. de P,  $\text{Ca}^{++}$ , CAT, PTH, FA y el resto de las det. no presentaron D.E.S. Las variables clínicas y terapéuticas no correlacionaron con las de laboratorio, excepto en el 6 % con intradiálisis solamente, donde el producto PxCA fue significativamente superior al del propio grupo (69 vs 45). Nuestro análisis mostró al TEHC y a la incidencia de diabetes y/o hiperglucemia como factores relacionados al Prurito en tanto la clásica alteración del pPC fue demostrado en sólo un 6 % de la población con prurito.

ESTIMACIÓN DEL TURNOVER ÓSEO EN PACIENTES CON CÁNCER ÓSEO METASTÁSICO. A. Rigalli, O. Fein, F. Soriano, J.L. Pereyra, O. Dip, R. Puche. Segunda Cátedra de Clínica Médica y Departamentos de Terapia Radiante y Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, U. N. Rosario.

El objeto de este trabajo fue evaluar parámetros objetivos para el diagnóstico y control de lesiones óseas metastásicas. La técnica de balance de  $\text{MDP-Tc}^{99m}$  (Hyldstrup y col., 1984) fue comparada con el balance de fluoruro (0,5g de fluoruro de sodio/kg de peso, vía oral). Ambos balances se encontraron significativamente correlacionados ( $n = 30$ ,  $r = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ). De todos los sujetos estudiados, 24 padecían de cáncer óseo metastásico (mama, próstata y pulmón) con distinto grado de lesión documentada radiológica y centellográficamente. En base a la extensión de esas lesiones los sujetos se agruparon en 4 categorías: sin lesiones, con lesión ósea única, con 2-4 lesiones y con franca diseminación. Por otra parte se los dividió en 4 grupos según los valores de los balances de  $\text{MDP-Tc}^{99m}$  o fluoruro. En el 50 % de los pacientes existió coincidencia entre el criterio clínico y la estimación del turnover óseo con MDP o fluoruro. El seguimiento parece demostrar que las discrepancias en la matriz de comparación de criterios se deben a que la perturbación del turnover óseo es anterior a la aparición de las lesiones gamagráficamente demostrables.

ALCAPTONURIA EN EL ADULTO. HALLAZGO DE UN CASO EN LA ARGENTINA. L.V. Neuman, Z. Man. Sanatorio Güemes Hospital Privado. Buenos Aires. Argentina.

La alcaptonuria es una rara enfermedad hereditaria en la que falta la oxidasa del ácido homogentísico (AH). El AH producido en el metabolismo de la fenilalanina y el triptofano se acumula y luego se excreta por orina. Esta, al tomar contacto con el aire o con álcalis, se tiñe de color caoba. En el adulto, la artropatía ocrónica afecta la columna, hombros, caderas y rodillas, con lesiones degenerativas y condrocalcinosis. Puede observarse pigmento ocrónico en escleróticas y en el cartílago auricular. La RX de columna es muy característica, con disminución de los espacios vertebrales en muchos segmentos, densa calcificación de los discos, escasa osteofitosis y mínima calcificación ligamentaria. Se presenta el caso de un varón, armenio, de 49 años, que consulta por dolor y limitación en hombros, columna y cadera derecha. Las RX sugirieron el diagnóstico, que se confirmó con el dosaje de AH en orina por el método de cromatografía en fase gaseosa, luego de positivar el reactivo de Fehling y la solución de nitrato de plata amoniacal. El paciente desconoce otros familiares con similar patología, salvo la abuela materna. Se le practicó una artroplastia total de la cadera derecha, en la que se halló cambios degenerativos y pigmento ocrónico en el cartílago. Se indicaron dietas pobres en fenilalanina y triptofano y también cinco gramos de ácido ascórbico que el paciente abandonó. No se intentó la inyección de la enzima en extractos hepáticos, por que los resultados en la literatura son inciertos.

CALCIO IÓNICO ( $\text{Ca}^{++}$ ) Y CALCEMIA TOTAL (CaT) EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS DE MANTENIMIENTO (HDM). J.C. Hoschoian, A. Bagur, C.A. Mautalén, M.P. Rodríguez, Z. Man, L. Sivak, C. Alberro, N. Cavalli, O.A. López Blanco, D. Gotlieb. Sección Laboratorio y Servicio de Nefrología Sanatorio Güemes y Unidad de Osteopatías Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

El  $\text{Ca}^{++}$  sérico (Electrodo específico) y la CaT fueron medidos en 106 pacientes en HDM cuyas edades ( $\text{Pr} \pm 1$  ES) eran de  $48.8 \pm 1.8$  años y la permanencia en HDM  $37.8 \pm 2.8$  meses. El  $\text{Ca}^{++}$  en toda la población estudiada Mg/dl (normal 8.6-10.5). En el 16% de los pacientes (17/106) se observó hipercalcemia por alguna de las dos determinaciones. En 12/17 (70,6%) la hipercalcemia fue detectada solo por el  $\text{Ca}^{++}$  mientras que la CaT estaba dentro de lo normal. El 88% de los hipercalcémicos recibían Calcitriol. En el 35,6% de los pacientes (38/106) se observó hipocalcemia. En 22/38 (57,9%) la CaT estaba disminuida pero el  $\text{Ca}^{++}$  dentro de lo normal. El  $\text{Ca}^{++}$  de la

población estudiada correlacionó positivamente con los meses en HDM  $r = 0.21$  ( $p < 0.05$ ) y en forma negativa con la fosfatemia  $r = -0.20$  ( $p < 0.05$ ) y la creatinina sérica  $-0.21$  ( $p < 0.05$ ). No se correlacionó con la PTH-MM sérica. Con respecto al  $Ca^{++}$  los hipocalcémicos difieren de los hipercalcémicos en que tenían menos meses en HDM ( $p < 0.05$ ) y mayor fosfatemia ( $p < 0.02$ ) y creatinina sérica ( $p < 0.05$ ). En conclusión la CaT no detectó al 11 % de los hipercalcémicos y reveló una falsa hipocalcemia en el 21 % de los casos. El  $Ca^{++}$  es por lo tanto un discriminador más adecuado en la evaluación de los pacientes en HDM.

1987

DETERMINACIÓN DE LA ISOENZIMA ÓSEA DE FOSFATASA ALCALINA SÉRICA PREVIO AISLAMIENTO CON FITOAGLUTININA DE GERME DE TRIGO. D. Caferra, I. Rosillo, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Rosario

El costo de la medición de la proteína sérica rica en gama-carboxilglutámico (GLA-protein), marcador específico de la matriz ósea, promovió la búsqueda de otras alternativas. En este trabajo se comunican los primeros resultados obtenidos en la determinación de la isoenzima ósea de fosfatasa alcalina sérica aislada mediante la reacción con lectina de germen de trigo (reactiva a N-acetil-neuramínico y N-acetilglucosamina) (Rosalski y Foo; Clin. Chem. 30:1182,1984). Para cada paciente o grupos de pacientes se informan sucesivamente: actividad total y de la isoenzima ósea en Unidades King-Armstrong/100 ml y el porcentaje de esta última respecto de la actividad total. Una serie de 15 sueros de adultos normales dio los valores  $15.7 \pm 1.4$ ;  $6.7 \pm 0.6$  y  $44.1 \pm 2.7$  %. En otra de 10 niños los valores fueron  $21.8 \pm 2.4$ ,  $8.8 \pm 0.9$  y  $43.7 \pm 2.7$  %. Tres pagéticos con buen control médico:  $10.4 \pm 0.5$ ,  $7.6 \pm 0.9$  y  $74 \pm 10$  % y otros tantos sin tratamiento  $50.2 \pm 2.0$ ,  $40.6 \pm 3.2$  y  $81.2 \pm 2.6$ . Un joven con síndrome de mala absorción: 13.6, 10.9 y 80 %. Los valores de pacientes de hepatitis ( $n=10$ ):  $24.6 \pm 1.8$ ,  $14.8 \pm 0.7$  y  $60 \pm 1.8$  % han reafirmado la hipótesis de que la fosfatasa alcalina del suero es toda de origen óseo y se transforma en "hepática" por pasaje a través de este órgano. Los valores del suero de un niño con hepatitis: 19.2, 13.7 y 71% refuerzan esta interpretación. El porcentaje del total de actividad que corresponde a la isoenzima precipitable con lectina de germen de trigo permite una neta definición del compromiso óseo.

1991

ESTUDIOS DE CINÉTICA DE CRISTALIZACIÓN DEL OXALATO DE CALCIO MONOHIDRATO EN PRESENCIA DE INHIBIDORES. S.M. Volta, E.E. Fradinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

Para estudiar las variaciones en la cinética de cristalización del oxalato de calcio monohidrato, mediadas por cambios en la composición química de soluciones metaestables, se mide la captación de  $^{45}Ca$  por una masa conocida de cristales de oxalato de calcio sembrada en una solución moderadamente metaestable (Solución 1, Sobresaturación relativa para  $CaOx$  -SSR- $CaOx$  = 2.0) que contiene:  $CaCl_2$  y  $Na_2Ox$  0.4 mM, y NaCl 0.15 M a pH=6.0. El parámetro Kc mide selectivamente la rapidez de crecimiento de los cristales, siendo su valor directamente proporcional a esta; mientras que Gc mide la agregación cristalina, también variando proporcionalmente con ella. Para poder diferenciar el efecto sobre la solubilidad del producido sobre la cinética, se calcula en las soluciones utilizadas la SSR- $CaOx$  por medio de un programa iterativo de computación (Medicina, 49(5):502-503, (1989)). Las soluciones difieren de la solución 1, sólo en el agregado de las sustancias que se indican, y poseen las siguientes diferencias (D%) con respecto a ella en los parámetros mencionados. SOLUCIÓN 2 Citrato 0.1 mM D%Kc= -81.0, D%Gc= -78.15, D%SSR $CaOx$ = -3.39 SOLUCIÓN 3 Pirofosfato 0.05 mM D%Kc= -0.05 D%Gc= -92.50 D%SSR $CaOx$ = -0.24 Solución 4 Magnesio 5 mM D%Kc= -79.1 D%Gc= -70.69 D%SSR- $CaOx$ = 39.68. Los resultados muestran que estas sustancias influyen sobre la cristalización del oxalato de calcio por dos mecanismos: Solubilidad y cinética (crecimiento y aglomeración).

INTERACCIONES DEL URATO CON INHIBIDORES DE LA CRISTALIZACIÓN DEL OXALATO DE CALCIO MONOHIDRATO EN SOLUCIONES ACUOSAS. S.M. Volta, E.E. Fradinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

Para medir la acción del urato sobre la cristalización de  $CaOx$ , se utiliza un método de medición de cinética de cristalización en soluciones metaestables. Utilizando una solución standard de  $CaCl_2$ ,  $Na_2Ox$  y NaCl (solución 1) se midieron dos parámetros cinéticos, uno de crecimiento (Kc) y otro de aglomeración (Gc); la sobresaturación relativa se calcula por medio de un programa de computación iterativo. A esta solución se le efectuaron los siguientes agregados (por separado) Citrato 0.1 mM (Solución 2), Pirofosfato 50 micromolar (Solución 3), y Magnesio 5 mM (Solución 4), determinándose las diferencias de los parámetros mencionados entre estas soluciones y la solución 1. Al agregarse urato de sodio 1 mM a estas soluciones, las diferencias porcentuales de Kc y SSR- $CaOx$  vs. la solución 1 permanecieron sin cambios significativos mientras que las diferencias en el parámetro de agregación (Gc) disminuyeron en: 36.2%, 24.09% y 42.87% para las soluciones 2, 3, y 4 respectivamente. Estos resultados muestran que la acción del urato se produce selectivamente sobre la agregación de los cristales de  $CaOx$ , modulando el efecto que sobre ella ejercen los inhibidores.

MÉTODO ALTERNATIVO PARA LA DETERMINACIÓN DE CALCIO EN EL ESTUDIO METABÓLICO. F. Fogiel, J.R. Zanchetta, L.C. Biancotti, M.E. Gonzalez, A. Guitelman, C. Aranda, H. Salerni. División Endocrinología, Hospital Durand. Buenos Aires e I.D.I.M. Buenos Aires.

En nuestro medio, no resulta fácil acceder a la adquisición de un espectrofotómetro de absorción atómica, dado su costo. Por otro lado, los métodos colorimétricos más utilizados en la rutina clínica para la determinación de calcio total, ofrecen algunos inconvenientes por su alto nivel de contaminación y su baja reproducibilidad. Nos hemos propuesto comparar los resultados de calcio total en 271 muestras: 77 de suero y 194 de orina, dosadas por el método Ca-KIT de BIO MERIEUX, basados en la reacción con Azul de Metiltimol; con

respecto al método de referencia espectrometría de absorción atómica. La correlación entre ambos métodos, en el total de las muestras fue de 0.8 con una  $P < 0.001$ . Tomando solamente los valores hallados en sangre, la correlación fue de 0.68 con una  $P < 0.001$  y en orina, la misma fue de 0.98 con una  $P < 0.001$ . El coeficiente de variación interensayo para suero fue de 4.8% para espectrometría de absorción atómica y de 4.5% para Ca-KIT. Concluimos que la valoración de calcio por Ca-KIT resulta un método alternativo ya que ofrece una buena reproducibilidad y bajo nivel de contaminación. Dicha metodología sería de elección para el estudio del metabolismo del calcio, en caso de no contar con un espectrofotómetro de absorción atómica.

FÍSICOQUÍMICA DE LA CRISTALIZACIÓN URINARIAS. M. Volta, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

Para estudiar un proceso físicoquímico es necesario describir la cinética y energética del mismo, entendiéndose por cinética a la determinación de la velocidad a la cual se desarrolla y por energética a la descripción y evaluación cuantitativa de las fuentes de energía que toman parte en el mismo. La Termodinámica permite cuantificar la energía total disponible en base a la medición de las variables, macroscópicas básicas: temperatura, presión, volumen y composición química. A constancia de las dos primeras y relacionando las dos últimas mediante la expresión de las concentraciones de las especies químicas involucradas, las variaciones de energía dependerán exclusivamente de estas. Sin embargo, el conocimiento completo de la composición química de un sistema como la orina es prácticamente imposible dada su complejidad. El problema se simplifica desestimando aquellas especies que no contribuyen en forma significativa al balance energético final, pero continúa siendo lo suficientemente complejo como para requerir la utilización de un programa de computación para su realización práctica. Infortunadamente, no existen leyes tan generales que permitan describir la cinética de un proceso, ya que en la determinación de esta intervienen factores geométricos (compatibilidad de hábitos cristalinos), químicos (adsorción de moléculas sobre los sitios activos de crecimiento del cristal, nucleación y crecimiento heterogéneos) y mecánicos (hidrodinámica del medio) entre otros; por esta razón, debe hacerse la medición "in situ" en cada caso particular, la cual se hace convenientemente por medio de trazadores. La integración final de estos datos, incluido el balance energético total, obtenido mediante la suma algebraica de todas las contribuciones energéticas mensurables, proporciona el cuadro más acabado que podemos obtener en la actualidad del proceso de cristalización urinaria.

1993

EL ÁCIDO ÚRICO BLOQUEA LA ACCIÓN INHIBITORIA DEL CITRATO SOBRE LA AGREGACIÓN CRISTALINA DEL OXALATO DE CALCIO MONOHIDRATO IN VITRO. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES. S.M. Volta, E.E. Fredinger, C.E. Bogado, J.R. Zanchetta. Instituto de investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

El Citrato (Cit) es un conocido inhibidor de la cristalización del oxalato de calcio. Estudios in vitro muestran que el Cit podría modular tanto el crecimiento como la agregación de los cristales de oxalato de calcio. Por otra parte, el rol del ácido úrico (AU) en la formación de cálculos de oxalato de calcio no está bien establecido. Se estudió la influencia de AU en los efectos inhibitorios de Cit en la cristalización del oxalato de calcio monohidrato (OCM) utilizando un esquema experimental en el que se mide crecimiento y agregación de OCM por incorporación de  $^{45}\text{Ca}$  en una masa de cristales preformados. Como se esperaba, cuando Cit (0.1 mM) se agregó a una solución control compuesta por sodio, cloruro, calcio y oxalato ( $n=5$ ), se produjo una disminución en el crecimiento y agregación de OCM reflejado por una disminución de la constante de crecimiento cristalino  $K_a$ , y un aumento del parámetro de agregación  $[tm]$  ( $K_a$ : Control  $3.25e-02 \pm 0.62e-02$ , Cit  $1.39e-02 \pm 0.28e-02$  l/g.min,  $p < 0.01$ ;  $[tm]$ : Control  $24.08 \pm 4.12$ , Cit  $240.21 \pm 35.31$  min.,  $p < 0.01$ ). Por otra parte, cuando se agregó AU (1 mM) a la solución control ( $n=5$ ), no se encontró efecto significativo en ninguno de los dos parámetros. En una tercera serie de experimentos se agregó Cit y AU a la solución control en las concentraciones indicadas, encontrándose disminución de  $K_a$  con respecto al control ( $K_a = 1.51e-02 \pm 0.36e-02$  l/g.min.,  $p = \text{NS}$  vs Cit 0.1 mM). Los valores de  $[tm]$  no fueron diferentes a los de la solución control ( $27.61 \pm 5.3$  min.,  $p = \text{NS}$  vs. control). Los resultados sugieren que el ácido úrico es capaz de bloquear completamente la inhibición de la agregación de OCM operada por Cit in vitro, cuando se los aísla de la influencia del resto de los componentes urinarios.

EVALUACIÓN DE UNA PRUEBA SIMPLE PARA DETERMINAR LA SOBRESATURACIÓN URINARIA (SSU) DE OXALATO DE CALCIO (OxCa) EN PACIENTES LITIÁSICOS. A. González, A. Sánchez, D. Sarano, S. Reinaldi Grupo de Estudio de la Litiasis (GEL), Rosario.

En 43 pacientes con nefrolitiasis de reciente comienzo no tratados (25 V y 18 M, edades 17-61 años) se estudió la SSU para OxCa por medio del programa Equil-AT. Además, se comparó el resultado, expresado en kJ/mol, obtenido por este método (valor normal hasta 2,0), con el obtenido mediante una leve modificación de la técnica de Kohri y col. (J. Urol. 146: 108, 1991) que consiste en el agregado de cantidades crecientes de ácido oxálico y de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  a 3 tubos con la orina del paciente con observación de la producción o no de turbidez. Esta prueba se realizó en una alícuota de la orina de 24 horas usada para la SSU/Equil-AT y en una muestra de orina fresca matinal del mismo paciente. Resultados:

Turbidez en tubo:	I	II	III	No turbidez
N:	20	9	6	8
SSU-OxCa ( $\bar{x} \pm s$ )	2,3 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,5

(Test de Kruskal-Wallis: I vs. II y I vs. III,  $p < 0,05$ . II vs. III y III vs. NT,  $p$  n.s.)

Comparando los resultados de la prueba de Kohri en orinas frescas y de 24 hs., se observó una tendencia a subestimar la SSU con OxCa en las primeras. Conclusiones: la prueba de Kohri resulta un método rápido,

económico y eficaz para evaluar la SSU-OxCa, preferentemente en orinas de 24 hs. Merece ser aplicada al estudio del impacto del tratamiento en pacientes con litiasis oxalocálcica.

**PIRIDINOLINA Y DEOXIPRIDINOLINA COMO MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RESORCIÓN ÓSEA.** C. Casco, A. Bagur, C. Mautalén. Centro De Osteopatías Médicas -Buenos Aires-

Se ha sugerido el dosaje de piridinolina (pyr) y deoxipiridinolina (d-pyr) como marcadores de resorción ósea sensibles y útiles para contribuir al diagnóstico diferencial, conjuntamente con otros parámetros bioquímicos, de pacientes con alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Se realizó el dosaje de pyr y d-pyr en tres grupos: Grupo i: 17 mujeres normales premenopáusicas. Grupo ii: 10 mujeres normales postmenopáusicas. Grupo iii: 11 pacientes con enfermedad de paget. El método empleado en la determinación fue un enzimo inmuno ensayo que detecta en forma conjunta pyr y dpyr libre en orina. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

GRUPO	UNIDADES	PROMEDIO	DS	RANGO
I	nmol PYR-DPYR mmol Creat.	43,4	18,5	10,5 - 85,7
II	nmol PYR-DPYR mmol Creat.	55,3	17,3	19 - 77,6
III	nmol PYR-DPYR mmol Creat.	127,5	86,9	33,3 - 333,3

\* p<0.05 CON RESPECTO A LOS GRUPOS I Y II.

Conclusión: 1) en las mujeres postmenopáusicas normales los valores promedios están aumentados con respecto a las mujeres premenopáusicas normales, aunque las diferencias no tuvieron significación estadística (número bajo de pacientes). 2) en pacientes con enfermedad de Paget los valores están aumentados con respecto a los sujetos normales, con significación estadística.

**VALORES DE PIRIDINOLINA EN ORINA: CORRELACIÓN ENTRE MUESTRAS DE 24 Y 2 HORAS POR DOS METODOLOGÍAS: HPLC Y ENZIMOINMUNOENSAYO.** E.E. Fradinger, S.M. Volta, J.R. Zanchetta. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

La piridinolina (Pyr) y la deoxi-piridinolina (d-Pyr) son aminoácidos cíclicos que forman puentes de unión molecular estabilizando fibras colágenas en la matriz extracelular. Son liberados de la matriz ósea durante la reabsorción mediada por osteoclastos y son excretados por orina en forma libre (aprox. 40%) o unida a péptidos (aprox. 60%). En algunas patologías se han descrito como parámetros de reabsorción más sensibles y específicos que la hidroxiprolina. La medición de estos compuestos se realiza comúnmente en orina de 24hs lo cual genera problemas prácticos por lo que sería interesante simplificar la colección para dosarlos en una única micción. El objetivo de este trabajo es comparar los valores de concentración de Pyr en orinas de 24 y 2 horas y verificar si existe correlación entre los datos obtenidos en las dos muestras. Con el fin de evaluar un amplio rango de valores, se incluyeron sujetos con excreciones normales y altas. Se estudiaron muestras de 50 pacientes por cromatografía líquida de alta performance (HPLC), dosando Pyr total y de otros 27 pacientes por un enzimo inmuno ensayo comercial (Metra Biosystems) que dosa Pyr libre. Se correlacionó el valor de Pyr de 24 hs (y) con el de 2 hs (x) para cada sujeto, expresado en pM de Pyr/uM de creatinina, obteniéndose los siguientes parámetros de regresión: a) HPLC:  $y = 0.79x + 7.01$ ,  $r = 0.87$ ,  $n = 50$ ,  $p < 0.001$ . b) ELISA:  $y = 0.71x + 13.39$ ,  $r = 0.84$ ,  $n = 27$ ,  $p < 0.001$ . La bondad de las correlaciones en ambos casos sugiere que en estas condiciones de trabajo la muestra de 2hs. de ayunas puede reemplazar a la de 24 hs. simplificando así la recolección de la misma. Un ANCOVA puso en evidencia la correspondencia entre los valores obtenidos para corroborar los datos recogidos en favor de la hipótesis de trabajo con independencia de la metodología empleada y de la fracción de Pyr analizada.

**COMPORTAMIENTO DE TRES FRACCIONES DE PTH EN LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.** D. Salica, L. Miravet, J. Groulet Guéris, D. Kuntz. Service de Rhumatologie et Laboratoire de Radioimmunologie. Hopital Lariboisière. Paris Francia.

Se evaluó el comportamiento de tres fracciones séricas de la Hormona Paratiroidea inmno-reactiva (iPTH) en un grupo de 12 mujeres postmenopáusicas normales de 45 a 65 años (PMN) y en un grupo de 23 mujeres de la misma edad, con osteoporosis postmenopáusica fracturaria no tratada, como única patología (OPPM). Todas las pacientes tenían una medición densitométrica ósea a nivel lumbar (DEXA SOPHOS). El contenido mineral óseo en las osteoporóticas fue significativamente menor en relación al de las testigos ( $p < 0,001$ ). La tasa de iPTH fue medida por tres métodos: una técnica sandwich (IRMA Allegro Nichols) específica de la hormona intacta 1-84, y dos técnicas por competición utilizando anticuerpos dirigidos respectivamente contra los fragmentos 53-84 y 44-68. Los dosajes realizados en ayunas fueron repetidos tras la carga de 1 gr de calcio elemento vía oral. El AMPc fue dosado en plasma y en orina con kid ORIS, el AMPc nefrogénico fue calculado. La tasa media de las 3 mediciones de iPTH fueron más elevadas en el grupo osteoporótico, sin embargo las diferencias fueron significativas sólo con la fracción 53-84, en las restantes la dispersión de valores fue grande. La reducción de los niveles de iPTH fue significativa en las tres fracciones en el grupo osteoporótico. Una correlación positiva y significativa fue encontrada entre la IPTH 1-84 y la densidad mineral ósea a nivel lumbar ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,002$ ).

IPTH	PMN	OPPM
1-84	23,8±6,3	29,5±19,8
53-84	45,7±15,6	62,1±30*
44-68	138,1±85,9	187,2±154,3



**SENSIBILIDAD DE MARCADORES ÓSEOS AL TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS EN PACIENTES POST MENOPÁUSICAS.** (resultados preliminares). M.P. Lorenzetti, C. Casco, A. Bagur, C. Mautalén, M. Royer, A. Tempone; Sección Osteopatías Médicas y Sección Climaterio; Servicio de Ginecología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Es sabido que los estrógenos actúan sobre receptores en los precursores de osteoblastos, inhibiendo a la IL-1 (interleukina 1) y al TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) y como consecuencia a al IL-6 (interleukina 6), que es un activador de la resorción. Por otra parte, los estrógenos estimulan a los TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) que inhiben la resorción, al actuar sobre los precursores de los osteoclastos. Hemos estudiado 14 mujeres normales (edad X $\pm$ DS: 47,4 $\pm$ 6,0; rango 32-54) postmenopáusicas que tuvieron entre 1 Y 10 años de menopausia (2,2 años promedio desde la menopausia). A dichas pacientes se les administró: 17 $\beta$ estradiol (valerato), 2mg/día; progesterona (micronisada), 200mg/día, del 1 al 12 de cada mes. Se obtuvieron muestras de suero y orina para evaluar los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. Las muestras fueron al inicio del tratamiento, a los 30 días y a los 90 días del inicio del mismo (sólo 4 pacientes llegaron a finalizar el estudio hasta el momento). Se midieron marcadores de resorción ósea: Pyr (piridinolina), D-Pyr (deoxipiridinolina), Crosslaps e HOPro (hidroxiprolina); y de formación ósea: Osteocalcina, fosfatasa alcalina total y su fracción ósea. Se determinaron también la calcemia, fosfatemia, calciuria, índice calcio/creatinina e índice HOPro/creatinina. Los resultados se analizaron por el test t' de Student para datos apareados. En los datos preliminares se observó una disminución gradual significativa para D-Pyr (p=0.006) a los 90 días mientras que para Crosslaps se produce un descenso brusco seguido de un ascenso que sigue siendo estadísticamente significativo con respecto a las muestras basales (p=0.001 a los 30 días y p=0.009 a los 90 días); en el índice HOPro/Creat se observó un descenso significativo con respecto a los valores basales (p= 1.5E-4 a los 30 días y p=0.016 a los 90 días), para HOPro también se produce un descenso significativo (p=0.05) a los 90 días. Conclusión: Los estrógenos han frenado la resorción ósea y esto se ve reflejado en los marcadores de resorción D-Pyr, Crosslaps e HOPro/Creat. No se observan diferencias significativas en los marcadores de formación ósea así como en los demás parámetros medidos hasta el momento.

**INDICADORES BIOQUÍMICOS EN RATAS ADULTAS HIPERTIROIDEAS SHAM Y OVX TRATADAS CON BISFOSFONATOS.** S.N. Zeni, C. Gomez Acotto, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Buenos Aires

Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo óseo incrementando no sólo la formación sino también la resorción. La tirotoxicosis produce osteopenia debido a mi aumento en el turnover óseo el cual representa un factor de riesgo importante en el desarrollo de las fracturas osteoporóticas, en particular en la postmenopausia. Un problema clínico de importancia sería prevenir la iatrogenia ósea que se produciría por la asociación entre el hipertiroidismo 2dario y la osteoporosis postmenopáusica, tanto por la terapia de reemplazo con tiroxina en las mujeres hipotiroideas, especialmente más allá de los 60 años o por la terapia de supresión en el tratamiento de cáncer o nódulos tiroideos. Al igual que en las mujeres durante los primeros estadios de la postmenopausia, las ratas OVX exhiben inicialmente un marcado aumento en el turnover óseo; por otra parte los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea. Sobre estas bases, hemos realizado este trabajo experimental para establecer si la administración simultanea o no de Olpadronato (OL) tendría algún efecto beneficioso sobre la masa y el turnover óseo de ratas OVX inyectadas crónicamente con L-tiroxina. Se utilizaron 64 ratas Sprague-Dawley de 28 semanas (220 $\pm$ 2 g) las que luego de una operación SHAM u OVX se dividieron en 8 grupos de 8 animales cada uno. La experiencia comenzó 2 días después de la cirugía y la duración fue de 5 semanas. Los 8 grupos fueron: G1: SHAM+placebo; G2: SHAM+L-Tir; G3: SHAM+OL; G4: SHAM+L-tir+OL. G5: OVX+placebo; G6: OVX+L-Tir; G7: OVX+OL y G8: OVX+OL+L-Tir. La L-Tir se administró diariamente y el OL en forma de una dosis semanal en forma ip. El estudio consiste en el análisis del peso corporal, tamaño óseo, análisis bioquímicos, histomorfometría y densitometría. En esta oportunidad presentaremos los resultados obtenidos con el peso corporal y los parámetros bioquímicos.

Grupo	Var.Peso	FAL	FALósea.	HP/Cr	T4sérica
SHAM+Placebo	42 $\pm$ 4	52.3 $\pm$ 6.3	25.4 $\pm$ 2.8	0.13 $\pm$ 0.02	2.2 $\pm$ 0.2
SHAM+L-T4	37 $\pm$ 5	47.3 $\pm$ 4.7	24.0 $\pm$ 1.9	0.11 $\pm$ 0.01	5.5 $\pm$ 0.6
SHAM+OL	56 $\pm$ 11	61.8 $\pm$ 3.9	21.8 $\pm$ 1.3	0.09 $\pm$ 0.00	2.6 $\pm$ 0.2
SHAM+OL+L-T4	41 $\pm$ 6	43.7 $\pm$ 4.8	25.6 $\pm$ 0.9	0.12 $\pm$ 0.01	5.3 $\pm$ 0.5
OVX+Placebo	76 $\pm$ 7	49.6 $\pm$ 4.8	27.0 $\pm$ 0.8	0.28 $\pm$ 0.01	2.6 $\pm$ 0.2
OVX+L-T4	68 $\pm$ 5	55.3 $\pm$ 5.8	25.6 $\pm$ 1.5	0.23 $\pm$ 0.02	7.6 $\pm$ 1.2
OVX+OL	67 $\pm$ 5	79.0 $\pm$ 5.1	29.2 $\pm$ 2.9	0.12 $\pm$ 0.00	2.4 $\pm$ 0.3
OVX+OL+L-T4	70 $\pm$ 7	69.0 $\pm$ 5.9	33.0 $\pm$ 2.4	0.14 $\pm$ 0.02	6.7 $\pm$ 1.1

La resorción medida por la relación HOPr/Creat urinaria aumentó en las ratas OVX tanto en las que recibieron placebo como en las hipertiroideas, la que pudo revertirse por el OL. Los indicadores de formación, FAL total y ósea, aumentaron en las ratas OVX tratadas con OL. Conclusiones: Estos resultados iniciales muestran que en las ratas OVX, que presentaron o no hipertiroidismo, el OL disminuyó el nivel de los indicadores bioquímicos de resorción a la vez que aumentó los de formación.

1995

**ESTUDIO DEL COMPLEJO ALBUMINA-CALCIO-CARBOCIANINA CON ALBUMINA NORMAL Y DE PACIENTES CON LEPROA LEPRMATOSA.** M.C. Vidal, H. Abranzon, C. Gatti, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina y Cátedra de Físicoquímica, Facultad de Cs. Bioquímicas, UN de Rosario

Resultados expuestos anteriormente han demostrado que la hipocalcemia de los pacientes con Lepra Lepromatosa (LL) se acompaña de concentraciones normales de calcio iónico y proteínas totales y no es atribuible a modificaciones en la absorción de calcio, actividad paratiroidea ó equilibrio ácido-base. Este trabajo describe

experimentos realizados con el objetivo de analizar la afinidad de la albúmina sérica con el calcio. La albúmina del plasma de sujetos normales o pacientes con LL fue aislada mediante cromatografía de afinidad (sefariosa-cibacrom blue). La afinidad entre la proteína y el calcio fue investigada con el auxilio de un colorante (carbocianina, "stain-all"). El calcio y la carbocianina compiten en su fijación sobre la macromolécula. Las interacciones indicadas se investigan mediante las modificaciones de los espectros de absorción de las mezclas.

El colorante (7  $\mu$ M en MOPS 2 mM, 30% etilenglicol) presenta dos bandas de absorción a 535 y 575 nm. El agregado de albúmina a la solución de colorante produce disminución de las absorbancias máximas. La disminución es de 20% con la albúmina LL y de 47% con albúmina control, lo que sugiere menor afinidad del colorante por la albúmina LL que por la control. El agregado de calcio revierte el efecto anterior. Para ello las concentraciones necesarias son 1.66 mM para albúmina LL y 3.35 mM para la albúmina control. Estos resultados sugieren que la afinidad por el calcio de la albúmina de pacientes con LL es significativamente menor que por la de sujetos sanos.

**VALORACIÓN DE ALGUNOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN LA PREMENOPAUSIA Y EN DISTINTOS ESTADIOS DE LA POSTMENOPAUSIA.** J. Pozzo, P. Pagano, M. Carregal, S. Diehl, M. Lozano, P. Domecq, H. Claus Hermberg. Servicio de Endocrinología del Hospital Alemán. Laboratorio Hospital Alemán.

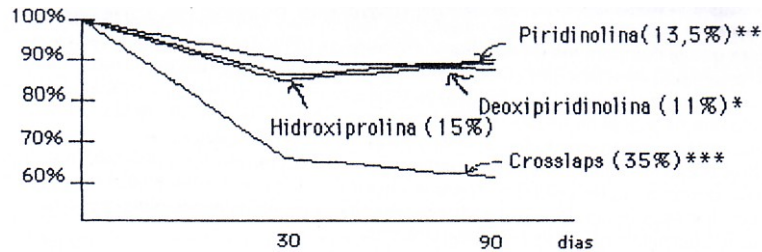
Los marcadores de la remodelación ósea tienen una reconocida utilidad en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades esqueléticas con marcado aumento del recambio óseo, como en la enfermedad de Paget o en el hiperparatiroidismo <sup>1</sup>, en que sus niveles generalmente superan claramente los máximos valores de referencia. Últimamente se ha postulado el uso de los marcadores con el objeto de predecir la velocidad de pérdida de masa ósea en la prevención de osteoporosis post menopáusica y en la evaluación de la efectividad de su tratamiento. Esto permitió acuñar el concepto de mujeres con "pérdida acelerada de hueso". Los niveles de los marcadores óseos de estas mujeres se encuentran cercanos al límite superior o ligeramente por encima de los valores de referencia normales, por lo que es indispensable definir con la mayor precisión estos últimos, teniendo en cuenta su variación en función de la edad, factores poblacionales y estado funcional gonadal. Con tal fin hemos estudiado las siguientes variables en una muestra matinal de suero y orina luego de un ayuno no menor de 14 hs: Calcio, sérico (CAS), fosfatasa alcalina (FAL), Índice calcio urinario/creatinina urinaria (CA/CR), índice hidroxiprolina urinaria/creatinina urinaria (HP/CR) e índice deoxipiridinolina, urinaria/creatinina urinaria (DPD/CR) en una muestra de 61 mujeres sanas con las siguientes características: Grupo I: premenopáusicas, N=20, edades=26-45 años. Grupo II: postmenopausia de 1-5 años de duración, N=25, edades=46-59 años, Grupo III: postmenopausia de >10 años de duración, N=16, edades=56-71 años. Para establecer la existencia o no de diferencias significativas se aplicaron los test de ANOVA y/o Kruskal-Wallis según correspondiera. Se especifican a continuación las diferencias significativas a un nivel general de 5%. Resultados: los valores de CAS del grupo I ( $x=9.12$   $sd=0.44$ ) son menores ( $p=0.0016$ ) a los observados en el grupo II ( $x=9.60$   $sd=0.42$ ) y en el grupo III ( $x=9.58$   $sd=0.29$ ). La variable CA/CR se comporta de manera semejante observándose en el grupo I ( $x=0.045$   $sd=0.027$ ) valores menores ( $p=0.0009$ ) respecto al grupo II ( $x=0.089$   $sd=0.043$ ) y el grupo III ( $x=0.078$   $sd=0.036$ ). Con respecto a las variables HP/CR y FAL ellas se diferencian significativamente sólo en el grupo II ( $p=0.0072$ ) y ( $p=0.0005$ ) respectivamente y los resultados son los siguientes: para HP/CR grupo I ( $x=11.1$   $sd=4.2$ ); grupo II ( $x=18.2$   $sd=8.4$ ) y grupo III ( $x=11.7$   $sd=2.98$ ). Para FAL Grupo I ( $x=137$   $sd=46$ ); grupo II ( $x=206$   $sd=54$ ) y grupo III ( $x=173$   $sd=39$ ). La variable DPD/CR no presenta diferencias significativas ( $p=0.0596$ ) entre los distintos grupos los valores obtenidos son los siguientes: grupo I ( $x=5.46$   $sd=1.62$ ); grupo II ( $x=7.68$   $sd=3.48$ ) y grupo III ( $x=5.87$   $sd=2.21$ ). Conclusiones: 1) Los datos presentados constituyen los resultados preliminares para definir los valores de referencia en nuestro laboratorio de los grupos estudiados. 2) Se observa una aceleración del recambio óseo en la menopausia temprana a juzgar por los marcadores óseos aumentados en el grupo II. 3) La persistencia de hipercalciuria de ayuno en el grupo III, a pesar de una desaceleración del recambio óseo sugiere que mecanismos adicionales (renales ?) influyen en la excreción de calcio.

**SENSIBILIDAD DE LOS MARCADORES ÓSEOS AL TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS.** M.P. Lorenzetti, C. Casco, A. Bagur, C. Mautalén, M. Royer, A. Tempone. Sección Osteopatías Médicas y Sección Climaterio, Departamento Ginecología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina.

Los estrógenos inhiben la resorción ósea al actuar sobre los precursores de los osteoclastos y por consiguiente los índices del remodelamiento óseo. El objetivo de este trabajo fue evaluar los cambios en los diferentes marcadores óseos después del tratamiento con estrógenos. Se estudiaron 22 mujeres normales postmenopáusicas de  $47 \pm 6$  (rango 32-57) años de edad con no más de 6 años de menopausia. Fueron tratadas con 17 $\beta$  estradiol (2mg/día) y progesterona micronizada (200mg, 12días/mes). Se obtuvieron muestras de suero y orina 24hs. basal y después de 30 y 90 días de tratamiento. Resultados:

	basal	30days	90days	p(1)	p(2)
Piridinolina/creat	32.5 $\pm$ 8.6	28.1 $\pm$ 7.6	29.4 $\pm$ 6.4	.02	.03
Deoxipiridinolina/creat	6.12 $\pm$ 1.4	5.42 $\pm$ 1.5	5.34 $\pm$ 1.5	.03	.04
Crosslaps/creat	.275 $\pm$ 125	.178 $\pm$ .091	.167 $\pm$ .075	.0001	.0001
Calcio urinario/creat	.168 $\pm$ .095	.146 $\pm$ .055	162 $\pm$ .069	.045	ns
Hidroxiprolina/creat	.041 $\pm$ .010	.035 $\pm$ .010	.037 $\pm$ .008	.009	ns
Calcio sérico (mg%)	9.92 $\pm$ .51	9.78 $\pm$ .66	9.82 $\pm$ 17	.05	ns
Fósforo sérico(mg%)	3.39 $\pm$ .64	3.09 $\pm$ .50	3.24 $\pm$ .81	.02	ns
Osteocalcina(ng/ml)	6.7 $\pm$ 3.4	6.7 $\pm$ 4.0	6.7 $\pm$ 4.2	ns	ns
Fosfatasa alcalina total (U/l)	36.5 $\pm$ 9.8	39.0 $\pm$ 12.6	39.3 $\pm$ 11.6	.02	ns
ósea (lectina)(U/l)	12.2 $\pm$ 4.2	11.1 $\pm$ 3.9	13.5 $\pm$ 5.0	ns	ns
(Abmonoclonal)(U/l)	16.4 $\pm$ 5.7	18.8 $\pm$ 6.8	16.8 $\pm$ 6.6	ns	ns

p(1): basal vs 30días de tratamiento. p(2): basal vs 90 días de tratamiento.



\*p < 0.05; \*\*p < 0.03; \*\*\*p < 0.001; evaluados por el test de Friedman. En conclusión: el descenso en Crosslaps es mayor que en los demás marcadores óseos (39% a los 90 días de tratamiento), y más significativo. Los cambios en Piridinolina, Deoxipiridinolina e Hidroxiprolina fueron significativos, pero menores con respecto al Crosslaps. Hubo una disminución significativa a los 30 días en Calcio urinario (p < 0.05), Hidroxiprolina (p < 0.01), calcemia (p < 0,05) y fosfatemia (p < 0,02). La osteocalcina, fosfatasa alcalina total y ósea no presentaron cambios significativos. Los marcadores de resorción ósea indican la eficacia del tratamiento estrogénico, por lo menos a partir de los 30 días de su administración. El Crosslaps fue, en este estudio, el marcador más sensible.

1998

COMPARACIÓN DE DIFERENTES MARCADORES BIOQUÍMICOS ÓSEOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET ACTIVA. C. Casco, A. Oviedo, A. Wittich, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Servicio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Bs.As.

Hemos comparado la utilidad de marcadores del turnover óseo en la evaluación de la actividad y la respuesta al tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget. Fueron evaluados quince pacientes con enfermedad de Paget sin tratamiento específico en los 6 últimos meses (7 mujeres y 8 hombres) con edades entre 54 y 83 años. El criterio de inclusión fue la presencia de niveles de fosfatasa alcalina ósea (bALP) mayores de 25 U/L (valor normal 6 a 21 U/L). Se tomaron muestras de suero y se recolectó orina de 24 hs. en el período Basal y 3 meses después del tratamiento con uno de los siguientes difosfonatos: Pamidronato, Olpadronato o Alendronato. Las determinaciones en orina fueron: Piridinolina libre (Pyd); Deoxipiridinolina libre (Dpd); Telopéptidos del colágeno Tipo I N Terminal (NTX); Telopéptido del colágeno Tipo I C Terminal, Cross Lap (CTX) e Hidroxiprolina (HYP). Los resultados obtenidos fueron los siguientes (Promedio +/- DS)

DETERMINACIÓN	BASAL	3 MESES %	
bALP U/L	81 ± 69	39 ± 24	47
HYP mg/gCr	82 ± 57	59 ± 23	24
Pyd nM/mMcr	94 ± 97	59 ± 33	24
Dpd nM/mMcr 1	6 ± 10	9 ± 4	38
CTX ug/mMcr	889 ± 45	441 ± 265	48
NTX nMBCE/mMcr	382 ± 234	151 ± 112	59

\* P < 0.02 \*\* P < 0.001 \*\*\* Por definición

Conclusiones: Los marcadores bioquímicos CTX y NTX fueron los más adecuados para el diagnóstico de la enfermedad de Paget. A los 3 meses bALP, CTX, NTX fueron los marcadores más sensibles para evaluar la respuesta al tratamiento.

INSUFICIENCIA RENAL Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RESORCIÓN ÓSEA. C. Casco, A. Oviedo, A. Wittich, S. Zeni, L. Oliveri, M. Nadal, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas y Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires. Bs.As.

El objetivo fue establecer valores normales de un nuevo marcador de resorción ósea en suero y estudiar la variación de este marcador en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Se estudiaron 42 pacientes con insuficiencia renal. Los sujetos estudiados incluían 25 hombres y 18 mujeres cuyos promedios de edad fueron de 53 +/- 18 años. Se efectuaron mediciones de CrossLaps sérico (sCTX) (Método Elisa OSTEOMETER) y urinario (uCTX) (Método Elisa OSTEOMETER), además de fosfatasa alcalina ósea (FAo) (Método Precipitación con Lectina) y Parathormona intacta (iPTH) (Método IRMA-Nicholls), al mismo tiempo 60 sujetos controles (46 mujeres y 14 hombres) fueron estudiados determinándose los niveles de sCTX y uCTX, iPTH y FAo. Los resultados obtenidos en los sujetos controles fueron los siguientes:

	MUJERES		HOMBRES
	- Pre-menop.	- Menopausia	
sCTX	2229 ± 1026 pM	3161 ± 1471 pM*	2719 ± 2067 pM

(\*) p < 0.05 Mujeres pre vs pos-menopáusicas.

Los resultados obtenidos en los pacientes con IR fueron los siguientes:

DOSAJE	PREMENOP.	MENOPAUSIA	HOMBRES
Calcio mg%	9.4 ± 0.5	9.7 ± 0.5	9.5 ± 0.7
Fósforo mg%	4.5 ± 0.6	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.9
FAo U/L	19 ± 8.3	17 ± 7	19 ± 15

iPTH pg/ml	81±129	84±91	86±116
sCTXpM	9676±5517	7574±6597	8594±6044
uCTXnM/mMCR	210±206	242±406	216±328

En los pacientes con IR hubo correlación significativa entre: sCTX y Clearance de Creatinina ( $r = -0.54$   $P < 0.001$ ); sCTX y iPTH y FAo ( $r = 0.75$   $P < 0.001$ ; y  $r = 0.53$   $P < 0.001$ .) Conclusión: 1-Hubo una correlación estadísticamente significativa entre sCTX, iPTH y FAo. 2-El dosaje de sCTX podría ser una medición útil para evaluar resorción ósea en pacientes con Insuficiencia Renal.

1999

HIDROXIPROLINA TOTAL Y PEPTÍDICA EN ORINA BASAL, EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS, DE COMODORO RIVADAVIA. M.A.Fajardo, S.Ortiz, S. Sticker, P. Soto, A. Pérez, G. Ponce, A. Nieva, S. Zeni, M.L. de Portela. Fild de Ciencias Naturales U.N.P.S.J.B., Comodoro Rivadavia. Sección Osteopatías, Htal de Clínicas, UBA. Cátedra de Nutrición, Ftad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Se estudiaron 17 mujeres, premenopáusicas, clínicamente sanas, residentes en Comodoro Rivadavia (45° L Sur), edad, años: 31.1±7.3 (23-47); peso (Kg): 61.0±5.5 (50-76); BMI: 24.1±3.2 (20.6-33.3). Todas ellas presentaron DMO de columna lumbar y cuello de fémur con menos de 1 DE de la media normal. Se calculó la ingesta de calcio (ICa) por encuesta alimentaria de recordatorio del día anterior y frecuencia de consumo, mediante las Tablas de Composición de Alimentos de GENEXA. Previa dieta libre de gelatina, se determinó en orina basal (la segunda de la mañana, recogida en ayunas de líquidos y sólidos, luego de descartar la primera): calcio (método cinético, Wiener), hidroxiprolina total (OHPr-T) y peptídica (OHPr-P) (método de Prockop & Udenfriend) y creatinina (Crea) (método de Jaffé), calculando las relaciones Ca/Crea (mg/mg) y OHPr/Crea ( $\mu\text{M}/\mu\text{M}$ ). Los resultados promedio±DE y rangos fueron: ICa (mg/día): 614±355 (212-1344); Ca/Crea: 0.063±0.061 (0.010-0.260); OHPr-T: 0.022±0.015 (0.006-0.060); OHPr-P: 0.017±0.009 (0.003-0.043). OHPr-T correlacionó con OHPr-P ( $r=0.766$ ) y la relación OHPr-P/ OHPr-T fue 0.83±0.18. Estos resultados evidencian que, a pesar de que el 70% de las mujeres presentaron ICa inferiores a las actualmente aconsejadas (1000 mg/día), los indicadores estudiados en orina basal mostraron valores similares a los de referencia para mujeres premenopáusicas determinados en orina de 24 hs. Por lo tanto, sugieren que en las mujeres premenopáusicas existiría una adaptación dentro de un amplio rango de ICa. Subsidio acreditado por la U.N.P.S., J.B.: PI 009.- Res. C.A. 270/97

TNTX SU CORRELACIÓN CON LA CALCIURIA Y EL CALCIO SÉRICO. VALOR PREDICTIVO DEL MISMO. D. Kotliroff, C. Flores, G. Galiana, C. Fernandez. Instituto Médico para la Mujer. Bahía Blanca.

La Osteoporosis es un factor muy importante que afecta la morbilidad y mortalidad de la mujer postmenopáusica. La DMO se ha usado largamente para screening de la misma. La indicación de calcemia y calciuria se ha realizado extensamente. El uso complementario de los marcadores de resorción del colágeno óseo, (como el NTX, telopéptido amino terminal) es un indicador dinámico de la respuesta al tratamiento preventivo indicado. Objetivos: La mayoría de las pacientes con osteoporosis u osteopenia medidas por Dmo presentan valores elevados de NTX. Tratamos de determinar si el NTX sirve como screening y su relación con la calciuria y el calcio sérico. Objetivar la relación con la edad y distinguir las perdedoras rápidas de calcio. Material y Método: Se realizaron determinaciones de telopéptido NTX en orina de 24hs con técnica de Elisa, calciuria de 24 hs, y ca sérico por técnica de espectrofotometría en 25 pacientes postmenopáusicas osteopénicas diagnosticadas por Dmo. Se compararon los valores obtenidos. (Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el laboratorio del Hospital Español). Resultados: 14 de 25 o sea el 56% de estas pacientes osteopénicas presentaron valores superiores al límite de NTX. En 7 pacientes osteopénicas de 25, el 27,1% el NTX fue normal, lo cual muestra una falla como valor predictivo del 27%. Se determinó una clara relación con la edad. Analizando la calciuria, solamente 9 de 25, o sea el 36 % presentaron este resultado elevado. Con el Calcio sérico no se pudo obtener ninguna correlación. Resumen y Conclusiones: Los marcadores de resorción ósea deben ser vistos como complemento de DMO. Cuando el nivel de estos es alto, indica tasa elevada de ruptura ósea, siendo más específicos que el calcio urinario y plasmático. Nos interesa mencionar que si bien el valor de corte para el NTX es de 56 nm/Eq, debemos prestar atención a aquellos resultados borderline. Podemos contar con otro criterio más para poder instituir el tratamiento. No nos sirve como método de screening por su falla como valor predictivo.

DISCRIMINACIÓN DIAGNÓSTICA DE UN MARCADOR DE RESORCIÓN ÓSEA EN SUERO, CROSSLAPS, EN UN GRUPO DE PACIENTES EN DE HEMODIÁLISIS DE MANTENIMIENTO CRÓNICA. A. Witich, C. Casco, A. Oviedo, S. Zeni, M. Nadal, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas, Divisiones de Osteopatías y Nefrología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires.

El objetivo de la presentación es la evaluación de la utilidad de un marcador de resorción ósea en suero, CrossLaps (sCTX), en un grupo de pacientes en hemodiálisis de mantenimiento crónica (HDC). Se estudiaron 49 pacientes en HDC (29 mujeres y 20 hombres), con un tiempo de hemodiálisis de 61±/- 58 meses. Las determinaciones realizadas fueron las siguientes: parathormona intacta (iPTH), método IRMA; isoenzima ósea de fosfatasa alcalina (FAO), método de precipitación con lectina de germen de trigo; sCTX, método ELISA, además de las determinaciones de rutina. Los valores de iPTH fueron utilizados como criterio del grado de compromiso óseo que presentaban estos pacientes. Teniendo en cuenta este criterio, se dividieron en 2 grupos. El grupo I, con niveles de iPTH menores a 260 pg/ml; y el grupo II con valores de iPTH mayores a 260 pg/ml. En la tabla siguiente se muestran los resultados promedio con sus desvíos estándares y la significación estadística por el test de ANOVA de cada determinación en ambos grupos.

DETERMINACIÓN	GRUPO I (n=24)	GRUPO II (n=25)
SCTX (nM)	16.0 +/- 18	49.2 +/- 25*

FAO (UI/L)	109 +/- 54	508 +/- 523*
IPTH (pg/ml)	91 +/- 61	805 +/- 486*

\* p<0.001 del grupo I con respecto al grupo II.

La sensibilidad diagnóstica para el sCTX, determinada por la identificación de la proporción de pacientes con compromiso óseo, en los cuales el dosaje está por arriba del punto de corte, fue de 88%; y la especificidad, determinada por la proporción de pacientes sin compromiso óseo en los cuales el nivel de sCTX está por debajo del punto de corte, fue de 87%. El valor predictivo positivo del sCTX fue de 88%; y el valor predictivo Negativo 87%. Conclusión: El dosaje de sCTX en los pacientes en HDC, mostró alta especificidad y sensibilidad, siendo una determinación útil para evaluar el grado de compromiso óseo, ya que nos brinda información acerca del grado de destrucción de la matriz ósea.

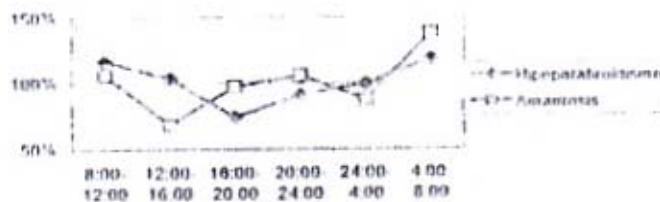
2000

PATHOGENESIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM. E. Slatopolsky, A. Dusso. Washington University, St. Louis, MO, USA.

Secondary hyperparathyroidism (S.H.) and hyperplasia of the parathyroid glands (PTG) are universal complications in patients with chronic renal failure (CRF). In early renal failure, reduction in serum calcitriol and moderate decreases in ionized calcium contribute to greater synthesis and secretion of PTH. As renal disease progresses, a reduction in parathyroid expression of vitamin D receptor (VDR) and calcium receptor (CaR) renders the PTG more resistant to both calcitriol and calcium. In addition to reduced VDR, resistance to calcitriol in CRF also involves uremia-induced impairment of VDR transcriptional activity. High dietary phosphorus, independent of calcium and calcitriol, further enhances uremia-induced PTG hyperplasia and PTH synthesis and secretion, the latter by post-transcriptional mechanism. Once S.H. develops, dietary P restriction can return the high serum PTH levels back to normal. However, parathyroid hyperplasia persists. Low dietary P has no effect on either PTG, size on cell number through apoptosis. Studies in our laboratory identified two of the mechanisms involved in the opposing effects of high and low dietary P content on PTG growth. Whereas high dietary P increases parathyroid expression of transforming growth factor  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), a growth promoter, P restriction induces the cyclin dependent kinase inhibitor p21, an inducer of growth arrest. Both effects of P are specific for the PTG. No increase in either protein was observed in liver or intestine. TGF $\alpha$  -induction of tumorigenesis and/or hyperplasia involves binding to the epidermal growth factor receptor and activation of MAP kinases cascades. p21 blocks progression through the cycle and cell division by inactivating cyclin/cyclin-dependent kinase complexes. It is possible that these responses of the PTH to P are mediated by a phosphorus sensor. Clearly, the control of calcium, calcitriol and phosphorus is critical to prevent the development of S.H. and hyperplasia of the parathyroid glands.

EL RITMO CIRCADIANO DE RESORCIÓN ÓSEA ESTÁ PRESENTE EN PACIENTES SIN PTH ENDÓGENA Y EN PACIENTES SIN ESTÍMULO LUMÍNICO (AMAURÓTICOS). S. Di Gregorio, A. Wittich, S. Zeni, D. Cardinali, R. Cutrera, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Departamento de Fisiología Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

El ritmo circadiano de la resorción ósea -con un nadir en la tarde y un valor máximo nocturno- fue descrito en 1970, desconociéndose hasta el momento el o los factor/es regulador/es. El objetivo de este estudio fue determinar si la PTH o la luz inflúan en su regulación. Materiales y Métodos: Se estudiaron dos grupos. Seis pacientes con hipoparatiroidismo primario permanente (5 post-quirúrgicos, 1 idiopático) a los cuales se le suspendió el tratamiento con calcio y vitamina D 5 días previos al estudio y seis pacientes no videntes amaurosis total de origen congénito. Se evaluó en ambos casos la excreción urinaria del telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX). Las muestras de orina se recolectaron cada 4 horas durante un lapso de 24hs. Los resultados se expresaron como porcentaje del promedio de 24hs. Resultados: en los pacientes sin PTH endógeno se observó ritmo circadiano con un valor mínimo (74%) en la muestra de 16 a 20 hs. y el máximo (117%) en la muestra de 4 a 8 hs. En los amauroticos también se observó ritmo circadiano: el valor mínimo (68%) se observó en la muestra de 12 a 16 hs. y el valor máximo (137%) en la recolección de 4 a 8. Los valores promedio se encuentran en la figura.



Conclusiones: Tanto en los pacientes con PTH indetectable como en los amauroticos totales (sin estímulo de la luz) el ritmo circadiano de resorción ósea con nadir en la tarde y pico nocturno está presente. Futuros estudios deberán dirigirse a detectar el mecanismo del ritmo circadiano de resorción ósea que puede tener importancia terapéutica en los pacientes con enfermedades esqueléticas.

COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS SANAS Y OSTEOPORÓTICAS. M. Binci, M.R. Ulla, M.A. Rivoira, A. Alisio, A. Pérez, N. Tolosa de Talamoni. Cátedra de Química Biológica, Universidad Nacional de Córdoba, Fac. de Cs. Médicas, Córdoba, Argentina. CEOM, Córdoba. Córdoba, Argentina

Introducción. Con el objeto de determinar características basales de relevancia que permitan diferenciar mujeres post menopáusicas sanas y osteoporóticas se realizó un estudio comparativo entre los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea relacionados al metabolismo del colágeno. Material y Métodos. Se incluyeron 90 mujeres post menopáusicas, cincuenta y seis normales (N), con una edad media de 56,6 años (rango 42-85 años) y el resto osteoporóticas (O) sin tratamiento con una edad media 64,3 años (rango 49-76 años). Se clasificaron por densitometría ósea como osteoporóticas aquellas mujeres con una densidad mineral ósea de la espina lumbar y en cabeza de fémur mayor a 2 DS por debajo del valor medio correspondiente al grupo control (DPA, Norland XR 36, OS), los marcadores de síntesis del colágeno, propéptidos carboxilo (PICP) y amino terminal (PINP) del procolágeno tipo I, y los de resorción ósea, deoxipiridinolina libre urinaria, fueron medidos por RIA. Resultados. Los valores séricos del PINP en las osteoporóticas fueron superiores a los del grupo control (N: 43,72±2,65 µg/l, O: 52,88\* ± 4,04 µg/l, p<0,05). Los otros marcadores bioquímicos no mostraron diferencias entre ambos grupos (PICP N: 118.81±5.27 vs O: 114.27±6.21 µg/l, ns, Deoxipiridinolina: N: 8,38±0.82 vs O: 8.24±0.84 nM/mM creatinina). La relación PINP/PICP fue significativamente mayor en el grupo de las osteoporóticas (O) (N: 0.396±0.002 vs O: 0.484\*±0.006, \*p<0.01). Conclusiones. Los resultados indican que en nuestra población los valores PINP y la relación PINP/PICP son los marcadores óseos del metabolismo del colágeno de elección para diferenciar entre mujeres post menopáusicas sanas y osteoporóticas.

CALCIO Y DEOXIPIRIDINOLINA (DPir) EN ORINA BASAL, DE 24 HS. Y CON SOBRECARGA DE AGUA, EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS DE COMODORO RIVADAVIA. G. Ponce, S. Ortiz, M.A. Fajardo, A. Pérez, P. Soto, S. Sticker, A. Nieva, S. Zeni, M. Pita, M.L. de Portela M.L. Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA Buenos Aires. Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas UBA, Buenos Aires, Facultad de Ciencias Naturales UNPSJB. Comodoro Rivadavia, Buenos Aires, Argentina.

Se estudiaron 14 mujeres, premenopáusicas, clínicamente sanas, residentes permanentes en Comodoro Rivadavia, de (x±DE y rangos): años: 30.6±7.9 (22-49); peso: (Kg): 59.1±7.4 (48-77); Índice de masa muscular (BMI): 21.9±2.3 (19.5-28). Se realizó una encuesta alimentaria, calculando la ingesta de calcio (Ica). Se recolectaron muestras de orina: A) basal (la segunda de la mañana, recogida en ayunas de líquidos y sólidos); B) la segunda de la mañana, en ayunas, después de dos horas de una sobrecarga de 200 ml de agua; C) de 24 hs. En ellas se determinó: calcio (método cinético, Wiener), Deoxipiridinolina (Dpir) (Diagnos Med, ELISA) y creatinina (Crea) (método de Jaffé), calculando las relaciones Ca/Crea y Dpir/Crea. Los promedio±DE y rangos fueron: ICa (mg/día): 623±228 (313-1100); indicadores urinarios:

	A	B	C	significación
Ca/Crea (g/g):	0.080±0.044 (0.017-0.176)	0.076±0.072 (0.028-0.262)	0.161±0.166 (0.015-0.660)	A vs B: ns A y B vs C: p=0.04
Dpir/Crea (nM/mM)	5.61±1.05 (4.27-7.79)	3.51±1.78 (0.80-7.89)	4.60±4.06 (1.05-13.66)	A vs B p=0.005 A y B vs C: ns

Ca/Crea en A correlacionó con B (r=0.616; p=0.019), pero no con C, ni B con C. ICa correlacionó inversamente con Dpir B (r= -0.545). Estos resultados evidencian que en las mujeres premenopáusicas: 1) Ca/Crea en orina basal y con sobrecarga de agua no son significativamente diferentes, pero en ambas son significativamente menores que en orina de 24 hs; 2) Dpir es significativamente mayor en A que en B, pero no que en C. Por lo tanto, para interpretar ambos indicadores y sus valores de referencia deberá tenerse en cuenta la muestra de orina a utilizar. Programaciones U.N.P.S.J.B., PI 009; UBA TB060 y PICT04735.-

MAYOR DISCRIMINACIÓN DIAGNÓSTICA DEL ISÓMERO ALFA DEL TELOPÉPTIDO C-TERMINAL DEL COLÁGENO TIPO I (Alfa CTX), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET. C. Casco, S. Zeni, A. Oviedo, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. UniveOdad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Se ha observado que la beta-isomerización del telopéptido C terminal del colágeno tipo I, en la matriz ósea del hueso pagético está disminuida. Esto puede ser evaluado por inmunoensayos específicos, como el isómero beta (CTX TM), y el isómero alfa (Alfa CTX), en orina. El objetivo de la presentación es establecer si la medición de Alfa CTX, en pacientes con enfermedad de Paget, tiene mayor sensibilidad que la medición de CTX TM. Para ello se estudió en un corte transversal a un grupo de 28 pacientes pagéticos (15 hombres y 13 mujeres, edad 72 ± años) con diferentes estadios de actividad de su enfermedad. Se comparó con grupo control (8 hombres, 19 mujeres premenopáusicas y 12 mujeres posmenopáusicas). Métodos bioquímicos: Alfa CTX en orina se midió mediante un RIA que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido al isómero alfa I (Osteometer BioTech A/S-CrossLaps TM RIA); en suero, fosfatasa alcalina ósea (FAO), después de la precipitación con lectina de germen de trigo; CTX TM, en orina con un ELISA, que utiliza anticuerpos policlonales que detectan principalmente el isómero beta (Osteometer BioTech A/S). Los resultados se expresan como Promedios ± DS. En el análisis estadístico se comparan los pacientes contra los controles normales con test de Mann Whitney.

	Alfa CTX ug/mm Creat.	CTX TM ug/mm Creat.	COCIENTE AlfaCTX/CTX TM
Normales (n: 39)	173 ± 120	209 ± 76	0.85 ± 0.44
Pagéticos n: 28)	531 ± 556*	318 ± 214 **	1.64 ± 1.23 ***

\*P:0.002; \*\*P: 0.023; \*\*\*P: 0.001

Sobre 14 pacientes con enfermedad activa (FAO aumentada con respecto al valor normal), sólo 3/14 tuvieron valores aumentados de CTX TM, y 9/14 Alfa CTX aumentados con respecto a los valores normales. Conclusión: El Alfa CTX, pero no el CTX TM, tiene sensibilidad para evaluar la actividad de la enfermedad de Paget.

**CAMBIOS EN EL PÉPTIDO DE DEGRADACIÓN DEL COLÁGENO TIPO I (ICTP) SÉRICO EN LOS PACIENTES CON OSTEODISTROFIA RENAL EN HEMODIÁLISIS LUEGO DEL TRATAMIENTO CON CALCITRIOL.** G. Orellano, S. Zeni, M. Cangiano, J. Somoza, M.S. Parisi, E. Vega. TRC y Laboratorios Orellano-Elorza, San Luis, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas Universidad de Buenos Aires. Argentina

La determinación de productos de degradación del colágeno tipo I como el dominio del telopéptido de entrecruzamiento de la piridinolina del colágeno tipo I (ICTP) podrían estimar en forma indirecta la velocidad de degradación del hueso. En este estudio evaluamos el ICTP como marcador de resorción en 38 pacientes en hemodiálisis (5.6±4 años) afectados por osteodistrofia renal que concurren a un centro de hemodiálisis de San Luis. Este grupo estaba formado por 16 mujeres y 22 hombres, 22 pacientes recibieron calcitriol oral 3 veces por semana (entre 0,75 a 3 ug) de acuerdo a los niveles iniciales de parathormona intacta (PTHi) (8 mujeres 53.5±14.9 años y 14 hombres 57.6 ± 15.2 años); un grupo de 16 pacientes no fue tratado (8 mujeres: 55.1±17.3 y 8 hombres: 54.6±16.7 años). Todos recibieron carbonato de calcio y eritropoyetina. Se determinó Calcio (Ca) (mg/dl), Fósforo (P) (mg/dl), PTHi (pg/ml), Fosfatasa alcalina ósea (FAO: U/L) e ICTP (ug/L) basalmente y a los 6 meses. Los resultados fueron los siguientes:

(media±DS)	Ca sérico	P sérico	PTHi	FAO	ICTP
<b>No tratados</b>					
Basal	9.0±0.6	5.1±1.2	503±598	188±218	62±11
6 meses	9.7±0.7	5.6±1.2	455±591	197±244	78±52
<b>Tratados</b>					
Basal	8.7±0.7	5.3±1.1	439±223	142±50	70±33
6 meses	9.7±0.6	5.6±1.3	115±92	109±40	55±31

\*p<0.05 respecto del valor inicial. Sólo el Ca mostró un cambio significativo a los 6 meses en los no tratados; el P, PTHi, FAO e ICTP no variaron significativamente. Contrariamente, el P no varió mientras que PTHi, FAO e ICTP disminuyeron y el Ca aumentó significativamente, en los pacientes tratados. Conclusiones: El ICTP mostró una disminución paralela a la presentada por la PTHi y la FAO por el tratamiento con calcitriol, con lo cual se demuestra la utilidad de este marcador de resorción para evaluar los cambios en el metabolismo óseo.

**EVALUACIÓN DE UN NUEVO MARCADOR DE RESORCIÓN ÓSEA EN SUERO, (CROSSLAPS) Y MASA ÓSEA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES (TR).** A. Oviedo, A. Wittich, C. Casco, S. Zeni, S. Di Gregorio, B. Oliveri, A. Bagur, J. Argento, L. Re, D. Cassadei, C. Mautalen. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires. Argentina

El objetivo del estudio, fue evaluar en un corte transversal el metabolismo mineral y óseo, en (TR). Se estudió a 39 TR (21 mujeres, 18 hombres), de 45.8 ± 11.2 años. El tiempo pos-trasplante fue de 135 ± 55 meses. Todos los TR fueron tratados con corticoides, tracolimus /ciclosporina, azatioprima. Se determinó en sangre: calcio (Ca), fósforo (P), PTH intacta (iPTH), fosfatasa alcalina ósea (FAO), CrossLaps (sCTX), creatinina, y calcio/creatinina en orina de 24 hs. En 31 pacientes se realizó densitometría (DMO) de esqueleto total (ET) columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF), y morfometría vertebral (MXA) (Lunar Expert). Estos resultados se expresaron como Z-Score respecto de un grupo control con igual edad y sexo. Resultados:

Parámetro	Pacientes-(Media ± DS)	Controles-(Media ± DS)
Ca mg%	10.2 ± 0.6	9.6 ± 0.3
P mg%	4.2 ± 1.2	3.8 ± 0.6
iPTH pg/ml	132 ± 109*	28.3 ± 13
FAO U/L	105 ± 33*	45 ± 12
sCTX nM	7.2 ± 6.4*	2.6 ± 1.4

(\*p<0.05 comparado con el grupo control). El sCTX fue significativamente más alto en los TR y correlacionó significativamente con iPTH (r=0.361, p<0.02), y con FAO (r=0.416, p<0.02). Al dividir por niveles de iPTH, >100<, el subgrupo con iPTH mayor a 100 pg/ml, tuvo valores de sCTX superiores de aquellos con iPTH menor a 100 pg/ml (7.3±1.6 vs 4.8±1.1, p<0.02) (X±DS). En la DMO el ET fue el sector más afectado, (Z: -1.6 ± 1.0), luego el CF (Z: -1.2 ± 1.0), y la CL (Z: -0.9 ± 1.4). El 74 % de los pacientes presentaban Z-Score por debajo de -1 DS, en ET, 58% en CF y 49 % en CL. Ocho de 31 pacientes tuvieron fracturas vertebrales por MXA. No hubo correlación entre masa ósea y tiempo de trasplante, edad de los pacientes, años de menopausia, tiempo transcurrido desde el trasplante, dosis acumulada de corticoides, y parámetros bioquímicos como iPTH, FAO, y sCTX. Conclusión: 1- La utilización de un marcador de resorción ósea sérico como sCTX, sería un método no invasivo y sensible para evaluar el compromiso esquelético en TR. 2- La osteopenia y/o osteoporosis que presenta un alto porcentaje de estos pacientes tendría un origen multifactorial.

2001

**AUTOMATIZACIÓN DEL MARCADOR DE RESORCIÓN SÉRICO, CROSS LAPS. ANÁLISIS DE SU UTILIDAD CLÍNICA.** C. Casco, A. Oviedo, C. Mautalen. Centro de Osteopatías Médicas. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Argentina

El desarrollo de nuevas metodologías para el dosaje de marcadores bioquímicos óseos disminuyó la variabilidad analítica y aumentó la rapidez de la obtención del resultado. El objetivo de esta presentación es

evaluar el uso clínico de un marcador de resorción ósea en suero, dosado con una tecnología de última generación (electro-quimioluminiscencia, ECLIA de ROCHE), Beta CrossLaps ( $\beta$ CTX), y comparar los resultados con los dosajes en orina de CrossLaps (uCTX), con un método manual ELISA (OSTEOMETER). Se estudiaron: 64 sujetos normales: 22 mujeres premenopáusicas (M PRE-M), 27 posmenopáusicas (M POS-M), y 15 hombres (H); 30 pacientes con Osteoporosis y Osteopenia (OP), y 43 pacientes con enfermedad de Paget (EP) con y sin tratamiento antiresortivo. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas, y se recolectó orina de 24 horas. Las determinaciones bioquímicas realizadas en estos pacientes fueron las siguientes: Fosfatasa Alcalina ósea, con el método de precipitación con lectina de germen de trigo;  $\beta$ CTX; y uCTX. A los sujetos normales además de las determinaciones de rutina se les dosó CTX en suero con un método manual ELISA (sCTX) (OSTEOMETER). Los resultados obtenidos en sujetos normales expresados como Media  $\pm$  DS fueron:

	M PRE-M (n=22)	M POS-M (n=27)	H (n=15)
Edad años	36 $\pm$ 9	66 $\pm$ 8	52 $\pm$ 18
$\beta$ CTX ng/L	245 $\pm$ 02	330 $\pm$ 124	231 $\pm$ 108
uCTX ug/mM Cr	224 $\pm$ 1.1	324 $\pm$ 120	162 $\pm$ 128
sCTX nM	2.3 1.1	3.4 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 1.7

bCTX vs sCTX:  $r = 0.84$   $p < 0.001$

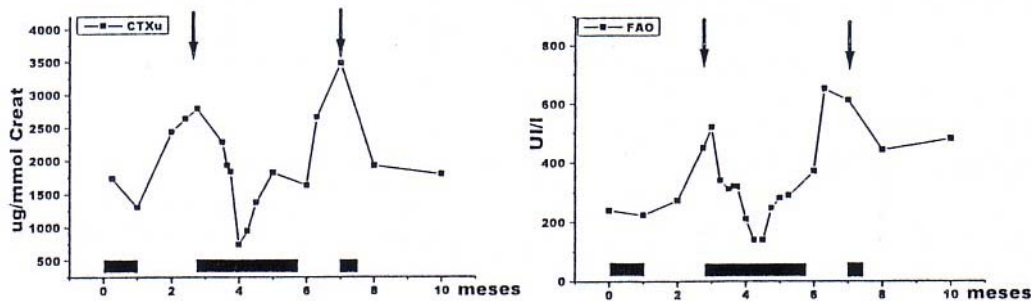
Resultados en los grupos de pacientes expresados como: Media  $\pm$  DS fueron:

	OP	PE
FAO UI/L	70 $\pm$ 25	95 $\pm$ 69
$\beta$ CTX ng/L	373 $\pm$ 299	582 $\pm$ 446
uCTX ug/mM Cr	236 $\pm$ 198	374 $\pm$ 485
FAO vs. uCTX	$r = 0.70$ ( $p < 0.0001$ )	$r = 0.63$ ( $p < 0.0001$ )
FAO vs. $\beta$ CTX	$r = 0.75$ ( $p < 0.0001$ )	$r = 0.48$ ( $p < 0.002$ )

Conclusión: el análisis de los resultados sugiere que el método automatizado para la medición de  $\beta$ CTX es válido para ser utilizado tanto en Osteoporosis como en Paget. Además presenta la ventaja que no es necesario, recolectar orina.

ENFERMEDAD DE CROHN: RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO Y ACTIVIDAD INFLAMATORIA. M.S. Parisi, A. Bagur, M.B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA, Argentina.

Se ha sugerido que la afectación ósea en pacientes con Enfermedad de Cröhn (EC) se debe en parte al aumento de factores mediadores de la inflamación. Para estudiar esta relación se realizó el seguimiento durante 10 meses de los marcadores de remodelamiento óseo en una mujer de 27 años con EC de tres años de evolución. Antecedentes a la 1° consulta: 3 años de amenorrea, resección yeyunal y un mes de tratamiento corticoideo dos años atrás. Se evaluó en suero: calcio 7.4 mg/dl (VN: 8.9-10.4), fósforo 1.3 mg/dl (2.6-4.4), 25OH-vitamina D 13 ng/ml (18-62), PTHmm 20pg/ml (20-100), FAL ósea (FAO) 240UI/l (31-95) y en orina: calcio 98 mg/dl (80-250), cross-laps (CTX) 1730ug/mmol creat (10-400). El Z-score de la DMO fue: -3.8 en L2L4 y -4.0 en esqueleto total. IMC: 19kg/m<sup>2</sup>. Radiológicamente presentaba aplastamiento de L5. Comenzó tratamiento con prednisona y megalazina por la EC y vitamina D 60000 UI/d, calcitriol 0.5ug/d y calcio 1g/d por la alteración del metabolismo óseo. A los siete meses la megalazina fue cambiada por aziatioprina. La dosis de prednisona se disminuyó progresivamente hasta suspenderse y se volvió a utilizar luego de cada reagudización de la EC. La figura muestra dos incrementos en los niveles de FAO y CTXu que coincidieron con reagudizaciones clínicas de la EC (flechas). La administración de prednisona (barras negras) coincidió con un importante descenso de los marcadores.



La afectación ósea en esta paciente con EC es de causa multifactorial: hipoestrogenemia, malabsorción, bajo índice de masa corporal. La coincidencia de los incrementos en los niveles de FAO y CTXu con la reagudización clínica de la EC y su descenso con la administración de corticoides avala la hipótesis que el aumento del remodelamiento óseo se relaciona con la actividad inflamatoria propia de la enfermedad.

2002

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y DENSIDAD MINERAL DURANTE EL CRECIMIENTO Y SU RELACIÓN CON EL CONSUMO DE DIETAS DESEQUILIBRADAS: MODELO EXPERIMENTAL. C. Suarez, A. Ferreira Monteiro, P.



Rodríguez, I. Vacas, S. Friedman, S. Zeni. Bioquímica General y Bucal, Fac. Odontología y Sec. Osteopatías Médicas -Hospital de Clínicas- Fac. de Medicina. UBA.

Entre las causas no genéticas que afectan el crecimiento, las nutricionales merecen especial atención. Una relación calórica Hidratos de Carbono - Lípidos (HC-LIP) 1:1 en la dieta es la adecuada. En Argentina el patrón alimentario se relaciona con el nivel socio-económico: a menor nivel, mayor es la sustitución de lípidos por carbohidratos acompañado por una disminución en la ingesta de Ca. Los marcadores bioquímicos óseos siguen el patrón de velocidad de crecimiento, el cual a su vez es afectado por el consumo de dietas desequilibradas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la dinámica en el modelamiento y remodelamiento óseo que produce el consumo crónico de dietas desequilibradas durante el crecimiento mediante la determinación de un marcador de formación y uno de resorción ósea en suero, así como la densidad mineral en la tibia. Se utilizaron 65 ratas Wistar hembras al destete que fueron divididas en 7 grupos. Uno fue sacrificado al destete (T=0) para valores basales. Los restantes recibieron una de las siguientes dietas experimentales cuyas únicas variables fueron la relación calórica HC-LIP (1:1, 2:1 ó 3:1) y el porcentaje de Ca (0,6% ó 0,3%). La mitad de los animales de cada grupo se sacrificó a las 2 semanas (T=2) y la otra mitad a las 4 semanas (T=4). Se evaluó densidad mineral ósea "ex vivo" por DXA (Lunar DPX). Se determinó: fosfatasa alcalina ósea (FAO:U/l) y crosslaps (CTX: Rat Crosslaps. Osteometer BioTech) séricos. Se evaluó el crecimiento mediante velocidad de ganancia de peso y talla. Los valores (media±DS) a T=0 fueron CTX: 375±67<sup>a</sup> y FAO:239±22<sup>c</sup>

	1:1		2:1		3:1	
	T = 2	T = 4	T = 2	T = 4	T = 2	T = 4
CTX 0,6% Ca	362±41 <sup>a</sup>	219±116 <sup>a</sup>	92±16 <sup>b</sup>	172±112 <sup>b</sup>	282±80 <sup>a</sup>	310±148 <sup>a</sup>
CTX 0,3% Ca	301±114 <sup>a</sup>	138±73 <sup>b</sup>	167±115 <sup>b</sup>	99±33 <sup>b</sup>	187±90 <sup>b</sup>	299±117 <sup>a</sup>
FAO 0,6% Ca	154±79 <sup>a</sup>	53±13 <sup>b</sup>	140±55 <sup>a</sup>	65±20 <sup>b</sup>	90±34 <sup>b</sup>	58±19 <sup>b</sup>
FAO 0,3% Ca	181±72 <sup>a</sup>	101±45 <sup>a</sup>	214±72 <sup>c</sup>	131±21 <sup>a</sup>	125±32 <sup>a</sup>	60±7 <sup>b</sup>

Superíndices diferentes indican medias estadísticamente diferentes: p < 0.005.

La velocidad de ganancia de talla dependió del contenido de grasa de la dieta pero no del contenido de Ca. Los niveles de marcadores bioquímicos mostraron una correlación directa con la velocidad de ganancia de talla, mientras que la densidad mineral ósea dependió del contenido de Ca de la dieta pero no del contenido de grasa. Subsidiado por UBACYT O-017 y Osteometer Bio Tech.

MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA E INGESTA DE CALCIO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, DE COMODORO RIVADAVIA. G. Ponce, M.Fajardo, S. Ortiz, A. Pérez, P. S.oto, S. Sticker, A. Nieva, S. Zeni, M. de Portela. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Hospital Regional, Comodoro Rivadavia. Cat. De Bioq.Gral. y Bucal Ftad. De Odontología, UBA. Ftad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Se comparó la utilidad clínica de la relación calcio/creatinina y deoxipiridinolina/creatinina, en orina basal, con sobrecarga de agua y de 24 horas y su interrelación con la ingesta de calcio en mujeres postmenopáusicas. Se estudiaron 23 mujeres, sin evidencias densitométricas de pérdida de masa ósea residentes permanentes en Comodoro Rivadavia (41.5° Latitud Sur) y de (promedio ± DE y rangos): edad (años): 57,5±6,4 (50,0-71,0); índice de masa corporal (IMC) (Kg/m<sup>2</sup>): 29,5 ± 4,4 (21,8-40,1); densidad mineral ósea (DMO) (g/cm<sup>2</sup>):cuello de fémur: 0,951 ± 0,123; columna lumbar (L2-L4):1,124 ± 0,131. Se realizó una encuesta alimentaria, por registro de 7 días y frecuencia de consumo de alimentos, calculando la ingesta de calcio (ICa) a partir de las Tablas de Composición de Alimentos Nacionales. Se recolectaron muestras de orina: A) basal (la segunda de la mañana, recogida en ayuna de líquidos y sólidos); B) con sobrecarga de agua (la segunda de la mañana, recogida en ayuna de líquidos y sólidos, después de dos horas de una sobrecarga de 200 ml de agua); C) de 24 horas. Se determinó: calcio (Ca), método colorimétrico (Wiener); creatinina (Crea), método cinético (Serapak) y Deoxipiridinolina (Dpir)(Elisa, Diagnos Med), calculando las relaciones: Ca/crea y Dpir/crea. Las medianas, máximos y mínimos fueron: ICa fueron (mg/día): 881 (287-1.740). El porcentaje de mujeres que superó la Ingesta Adecuada (IA) de 1.200 mg/d fue de 17%, 22% consumieron entre 900 y 1200 mg /d y 21% menos de 600 mg/d. Indicadores urinarios: Ca/crea (g/g): A: 0,117 (0,019-0,200); B: 0,080 (0,011-0,288); C: 0,125 (0,020-0,338); Dpir/crea (nM/mM): A: 8,3 (4,0-11,4); B: 6,4 (1,1-16,7); C: 6,6 (3,9-14,5). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en Ca/crea o en Dpir/crea entre las muestras A, B y C, que presentaron las siguientes correlaciones: Ca/crea A vs B (r = 0,58; p = 0,004); Ca/crea A vs C (r = 0,58; p = 0,004); Ca/crea B vs C (r = 0,63; p = 0,001); Dpir/crea A vs B (r = 0,53; p = 0,009); Dpir/crea B vs C (r = 0,46; p = 0,02). No se observó correlación entre estos indicadores urinarios y la ICa. Los resultados sugieren que, en estas mujeres postmenopáusicas, las tres muestras antes mencionadas son equivalentes para evaluar las relaciones urinarias de Ca/crea y Dpir/crea, las cuales serían independientes de la ICa. Este trabajo es parte de la Tesis Doctoral de la Bioquímica Graciela Ponce. Financiado por Subsidios UNPSJB, PI 009, UBA, TB 060; PICT 04735.

2003

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CÁLCICA SOBRE ALGUNOS MARCADORES ÓSEOS, EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS. G. Ponce, M.A. Fajardo, S. Zeni, S. Ortiz, M.L. de Portela. Ftad. de Cs Nat UNPSJB, Cro Rivadavia. Cat. Bioquímica Ftad. Odontología UBA Ftad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.

Con objeto de corregir la baja ingesta de calcio (ICa), se evaluó la respuesta a la suplementación cálcica de algunos marcadores de recambio óseo, en voluntarias adultas premenopáusicas (según FSH, LH y criterios clínicos), residentes de Comodoro Rivadavia. Se estudiaron 34 mujeres (Gt), clínicamente sanas, con valores normales de densitometría ósea de columna lumbar-L2-L4 y cuello de fémur (equipo Lunar DPX). Las características físicas fueron, promedio±desviación estándar (mínimo-máximo): edad (años): 30,5±8,5 (22-49), IMC (Kg/m<sup>2</sup>): 22,5±2,8 (18-30). Se realizó una encuesta alimentaria, por registro de 7 días y frecuencia de consumo, calculando ICa en base de Tablas de Composición de Alimentos Nacionales y de CENEXA. Un subgrupo de

mujeres (Gs) con bajas ICa (n=7) aceptó la suplementación, recibiendo durante 4 meses (Tf), bajo supervisión médica, 800 mg/d de Ca (como citrato de calcio). Se determinó al inicio en Gt (To) y en Gs, a Tf: en suero: Crosslaps (CTX) (ELISA, Osteometer BioTech) y Fosfatasa alcalina ósea (FAO)(Wiener), previa precipitación selectiva con lectina de germen de trigo; en orina de 24 hs: Ca (Wiener), creatinina (Crea) (Sera-pak) y deoxipiridinolina (Dpir) (Pyrilinks, MetraBiosystems), calculando las relaciones C/crea y Dpir/crea. Los resultados fueron, mediana (mínimos-máximos): ICa (mg/d): 568 (190-2.117); marcadores óseos:

	Ca/crea (mg/mg)	Dpir/crea (nM/mM)	CTX (pM)	FAO (UI/L)
Gt	0,110 (0,014-0,372) <sup>a</sup>	5,2 (3,4-10,3) <sup>a</sup>	2.250 (300 - 6.200) <sup>a</sup>	58 (28 - 94) <sup>a</sup>
Gs To	0,089 (0,051-0,181) <sup>a</sup>	5,2 (3,6 - 10,3) <sup>a</sup>	2.250 (1.487 - 5.200) <sup>a</sup>	58 (44 - 68) <sup>a</sup>
Gs Tf	0,059 (0,026-0,115) <sup>a</sup>	6,7 (3,1 - 10,1) <sup>a</sup>	1.160 (920 - 2.500) <sup>b</sup>	60 (24 - 88) <sup>a</sup>

Superíndices diferentes en la misma columna, indican diferencias significativas (p=0,0175).

A To, la ICa fue inferior a 700 mg/d (70% de la Ingesta Adecuada para su edad) en 61% de las mujeres. No existieron diferencias significativas, para ningún indicador bioquímico, a To, entre Gt y Gs. A Tf sólo CTX evidenció diferencia significativa en relación a To (p=0,0175). Conclusión: CTX pudo discernir cambios luego de una corta suplementación con Ca. En consecuencia, aún en mujeres con niveles estrogénicos normales, pero con bajas ICa, la suplementación cálcica produciría una disminución de la actividad osteoclastica. Subsidiarios UNPSJB, PI 203, UBA, TB 060; PICT 04735.

2005

**DISTINTOS ETAPAS DEL DESARROLLO OSTEOLÁSTICO (FORMACIÓN, MADURACIÓN Y MINERALIZACIÓN) EVALUADA POR MARCADORES ÓSEOS.** C. Casco, L. Leonhardt, S. Mastaglia, M. Seijo, J.M. Deferrari, J. Somoza, A. Bagur, B. Oliveri, S. Zeni. Centro de Osteopatías Médicas. Sec. Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA.

Los osteoblastos son los encargados de la fase anabólica del remodelamiento óseo. Su diferenciación involucra a tres etapas: formación de la matriz orgánica mediante la síntesis de procolágeno, maduración de la misma por la incorporación de proteínas no colágenas como la osteocalcina (BGP) y finalmente mineralización de la matriz, etapa en la que participa activamente la fosfatasa alcalina de origen óseo (FAO). Estas etapas de la actividad osteoblástica puede ser evaluada mediante los marcadores bioquímicos de formación como el péptido del colágeno tipo 1 amino terminal (P1NP), BGP y FAO. Estos marcadores pueden ser medidos en suero en forma sencilla. En base a lo expuesto el objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de tres marcadores de formación que se encuentran disponibles en nuestro país para determinar si debido a que se expresan en distintas etapas del desarrollo osteoblástico sus niveles séricos tendrían alguna diferencia a través de las distintas etapas de la vida adulta en condiciones normales. Para ello se estudiaron a 117 sujetos sanos (60 hombres y 57 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 49 años los cuales no presentaban enfermedad ni recibían medicamentos que alteren el metabolismo óseo y mineral. A los mismos se les extrajo sangre en ayunas (8 a 10.30 am) donde se evaluó P1NP (ng/L) y BGP (ng/L) por electroquimioluminiscencia (Elecsys 1010, Roche Arg.) y FAO (UI/L) por colorimetría (Wiener) previa precipitación diferencial de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo. Los resultados (X±DS) se dividieron por género y por décadas (años): G 1: 20-29, G 2: 30-39 y G3: 40-49

HOMBRES		MUJERES					
Edad	Grupo	P1NP	BGP	FAO	P1NP	BGP	FAO
20-29	G1	72.3±24.9#	27.2±10.0	69±8	71.5±24.8#	28.8±10.1#	67±10
30-39	G2	56.4±23.8**	20.2±8.2**	72±12*	45.0±16.2**	20.6-6.9**	61±13
40-49	G3	57.7±21.6*	24.9±8.3*	73±14*	42.8±15.9	18.7±8.5	62±11

(\*) P<0.05: respecto de las mujeres; (\*\*)p<0.05 respecto de G1, (#)p<0.05 respecto de G3

Cuando se compararon los hombres vs. mujeres: los niveles de P1NP y BGP presentaban diferencias significativas en G3 y FAO tanto en la década de 30 a 39 como en la de 40 a 49 años. Cuando se compararon los distintos grupos de igual género, presentaban las siguientes diferencias: en hombres: P1NP: G1 vs. G2 y G1 vs. G3; BGP: G1 vs. G2; en mujeres: P1NP G1 vs. G2 y G1 vs. G3; BGP: G1 vs. G2 y G1 vs. G3. La FAO no presentó diferencias para ninguno de los grupos. Conclusiones: estos resultados sugieren que los tres marcadores de formación medirían distintas etapas del proceso osteoblástico normal. La etapa de formación y mineralización presenta un comportamiento similar en hombres y mujeres mientras la etapa de maduración presentaría algunas diferencias. Entre hombres y mujeres se observan valores mayores en el hombre para el P1NP y BGP entre los 40 y 49 años, para FAO entre 30 y 49 años.

**¿PODRÍA LA MEDICIÓN EN SALIVA DE LOS NIVELES DEL TELOPÉPTIDO CARBOXILO TERMINAL DEL COLÁGENO TIPO I (CTX REEMPLAZAR A LA REALIZADA EN SANGRE U ORINA?** G. Pellegrini, M. Gonzales Chaves, G. Ponce, M. Fajardo, J. Somoza, C. Casco, S.N. Zeni. Bioq. General y Bucal. Odontología. UBA, Bromatología. UN Patagonia, Sec. Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA.

La pérdida de masa ósea en la deficiencia estrogénica es el resultado de un incremento en el remodelamiento óseo con una mayor actividad osteoclastica sobre la osteoblástica. Esto produce una pérdida irreversible de hueso e incremento en el riesgo de fracturas. Las alteraciones metabólicas del remodelamiento óseo comprenden a todo el esqueleto y muchas veces se manifiestan en la cavidad oral. En este sentido, existen diversos estudios que determinan la asociación entre osteoporosis y enfermedad periodontal, tanto en humanos

como en animales; y, si bien las causas por las cuales se producen son diferentes, ambas compartirían un mecanismo similar de pérdida de masa ósea. Los marcadores bioquímicos óseos son una herramienta útil tanto para identificar un aumento en el remodelamiento óseo como para controlar la terapia instituida. Actualmente se evalúan en muestras séricas y urinarias pero existe poca información acerca de su medición en saliva. Previamente observamos que era posible la medición del CTX en saliva total tanto humana como de ratas. Por lo cual el presente trabajo fue realizado con el objeto de determinar si existe correlación entre los niveles de un marcador de la resorción ósea tan sensible como el CTX en sangre y saliva, en condiciones normales y ante el aumento en el remodelamiento óseo como aquel que ocurre en deficiencia estrogénica. Para ello se estudiaron 20 mujeres sanas (10 pre y 10 postmenopáusicas) reclutadas voluntariamente en Comodoro Rivadavia, Chubut. Asimismo se evaluaron 20 ratas Wistar adultas normales (300±20 g) (10 SHAM y 10 luego de 5 días de ovariectomía bilateral (OVX)). Se recolectó sangre en ayunas y saliva total no estimulada en mujeres, mientras que, en ratas, se recolectó saliva estimulada con pilocarpina. En ambos tipos de muestra se evaluó al CTX. La metodología utilizada fue la siguiente: en saliva y sangre de rata: ELISA (RatLabs, Osteometer Bio Tech, Denmark); en sangre humana: EQL (Elecsys Roche) y en saliva humana: ELISA (Crosslaps Osteometer Bio Tech, Denmark). Los resultados (ratas: ng/10ml y humanos: ng/L) (promedios±DS) fueron los siguientes:

	Saliva	Sangre		Saliva	Sangre
SHAM:	35.7±5.6	154.2±43.5	Premenopáusicas	348.1±336.3	224.2±87.5
OVX	0.0±25.1**	208.8±37.1*	Postmenopáusicas	596.1±552.5*	367.5±163.6*

(\*) p<0.05 y (\*\*) p<0.01: entre SHAM y OVX, y entre pre y posmenopáusicas. Cuando se graficaron la concentración de CTX en saliva vs. los niveles sanguíneos se obtuvo correlaciones significativas en los siguientes casos: a) para toda la muestra poblacional: r=0.80; b) sólo mujeres: r=0.73; c) sólo animales: r=0.62; c) para la muestra poblacional en repleción estrogénica: r=0.72 y d) cuando existía insuficiencia estrogénica: r= 0.77 (p<0.05). Conclusiones: Los niveles de CTX en saliva correlacionan con la concentración en sangre tanto en condiciones normales como ante el aumento en el remodelamiento por acción de la deficiencia estrogénica. Por lo cual si bien se hace necesario investigaciones futuras, los resultados de este estudio son promisorios en el sentido de que se contaría con una muestra no invasiva para la medición del nivel del remodelamiento óseo. Este estudio fue parcialmente subsidiado por la UBA. Subsidio M033.

FINALIZACIÓN DEL PERIODO DE APOSICIÓN DE MASA OSEA PICO Y MARCADORES DE REMODELAMIENTO OSEO. S. Mastaglia, J.M. Deferrari, M. Seijo, S. Zeni, C. Casco, J. Somoza, B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, UBA, Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires,

Estudios transversales sugieren que el tiempo en que se alcanzaría el pico de masa ósea presenta un rango de edad amplio (17 a 35 años) con diferencias cuantitativas entre hombre y mujeres y según las regiones estudiadas. La adecuada aposición ósea es indispensable para el óptimo crecimiento esquelético el cual puede evaluarse bioquímicamente a través de los marcadores de remodelamiento óseo. Para ello es indispensable tener valores de referencias adecuados para cada sexo y edad. Objetivo: Determinar la finalización de la aposición ósea mediante marcadores bioquímicos y establecer valores de referencia en individuos sanos de ambos sexos divididos por década entre 20 y 49 años. Población: 146 mujeres (con ciclos menstruales regulares) y hombres sin intervenciones que influyan en el metabolismo óseo y mineral. Se excluyeron aquellos sujetos con calcio (Cas), fósforo (Ps) o creatinina (Creas) fuera del rango normal (n=20). Métodos: En suero obtenido en ayunas (8-10:30 am) se evaluó telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (CTX) y osteocalcina (BGP) por electroquimioluminiscencia [CTX: CV: 6.1 y 1.6% y BGP: CV: 6.9 y 2.9% inter e intraensayo, respectivamente] y fosfatasa alcalina ósea (FAO) por colorimetría previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo [CV: 8.0 y 1.3% inter e intraensayo, respectivamente] Resultados: Los parámetros bioquímicos (X±SD) de los 126 sujetos incluidos (61hombres-65 mujeres) en el estudio, clasificados por décadas (20-29; 30-39; 40-49) fueron:

		MUJERES			HOMBRES		
		CTX	BGP	FAO	CTX	BGP	FAO
Edad	20-29/♣♣ (n= 60)	447.6±152.8	29.25±10.2	69.3±7.7	538.33±189.2	27.4±9.80	69.3±7.7
	30-39 (n= 35)	296.72±114.58	20.44±6.46	61.67±13.05	290.41±132.29	20.47±8.21	74.18±12.19*
	40-49 (n= 31)	272.07±167.65	18.71±8.46	62.14±10.78	381.76±149.27#	25.00±7.97#	72.76±13.23λ

Datos media±SD. \* p<0.001 hombres vs mujeres f p<0.001 década 20-29 vs 30-39 BGP y CTX

# p<0.02 hombres vs mujeres ♣ p< 0.001 década 20-29 vs 40-49 CTX

λ p<0.03 hombres vs mujeres ♣ p< 0.01 década 20-29 vs 40-49 BGP

Los niveles de CTX y BGP fueron más elevados en la década de 20-29 años comparados con la de 30-39 y 40-49. Los hombres no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las mujeres entre 20-29. Entre 30-39 los hombres presentaron niveles más elevados de FAO comparados con las mujeres sin diferencia en CTX y BGP. Finalmente entre 40-49 los hombres tenían niveles mayores de CTX, FAO y BGP. Como se considera que entre 20-29 años se produce la finalización de la aposición ósea, esta década fue subdividida en dos grupos: 20-24 y 25-29 cuyos valores (X± SD) fueron:

		MUJERES			HOMBRES			
		CTX	BGP	FAO	CTX	BGP	FAO	
Edad	20-24 (n=17)	466.5±133.8#	30.2±10.24	62.12±9.53	20-24 (n=12)	575.58±191.39	32.2±12.3*	67.25±7.3
	25-29 (n=16)	427.7±172.9	28.12±10.3	67.9±10.39	25-29 (n=15)	508.53±188.53	23.53±4.87	70.93±7.9

# p <0.04 hombres vs mujeres

\* p <0.02 década 20-24 vs 25-29

Solo los niveles de CTX en hombres entre 20-24 fueron significativamente mayores que en mujeres sin diferencia en BGP ó FAO. Solo la BGP fue más elevada en los hombres entre 20-24 que entre 25-29. Sin embargo en CTX sólo mostró una tendencia hacia valores más elevados sin alcanzar significación, probablemente debido a la gran dispersión. En ambos sexos se observaron correlación positiva entre los niveles de CTX Y BGP ( $r= 0.6, p<0.001$ ), BGP y FAO ( $r= 0.35, p<0.001$ ), CTX y FAO ( $r=0.3; p<0.02$ ). Por otra parte CTX y FAO correlacionaron negativamente con la edad ( $r=-0.3, p<0.05$ ). Conclusiones: En nuestro grupo estudiado, tanto mujeres como hombres, la velocidad de remodelamiento óseo disminuye en la tercera década sugiriendo la finalización de la aposición ósea pico. La diferencia que presentan en sus niveles BGP y FAO concuerdan con las distintas etapas del desarrollo osteoblástico (formación, maduración y mineralización del osteoide) que ambas representan.

## NUTRICIÓN Y SALUD ÓSEA: INGESTA CÁLCICA

[Volver a índice](#)

1989

PRIMEROS RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE EDUCACION ALIMENTARIA Y SUPLEMENTACION CALCICA A MUJERES CLIMATEPICAS. G. Poudes, A. Roberti, R. Bocanera, A. Rigalli, N. Pérez Jimeno, H. Tozzini, R. Pucho. Cátedra de Ginecología y Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

Las siguientes observaciones fueron efectuadas con un grupo de 23 mujeres climatéricas no seleccionadas, estudiadas antes y 6 meses después de recibir instrucción alimentaria. En todos los casos las mujeres fueron entrevistadas para determinar la ingesta promedio habitual. Además se midieron la absorción intestinal de calcio, calciuria, hidroxiprolinuria y lípidos plasmáticos. Las pacientes recibieron instrucciones para mejorar la calidad de su ingesta de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Argentina de Nutrición. Esas recomendaciones fueron modificadas convenientemente para las pacientes dislipémicas. La ingesta diaria de carbohidratos, proteínas, grasas, colesterol y calorías se redujo significativamente, aproximándose a las recomendaciones. La ingesta de calcio aumentó no significativamente de  $0.74 \pm 0.13$  g/d a  $0.91 \pm 0.15$  g/d y se redujo significativamente la de fósforo ( $1.88 \pm 0.2$  a  $1.48 \pm 0.15$  g/d) lo que mejoró la relación P/Ca dietarios ( $2.93 \pm 0.26$  a  $2.13 \pm 0.3$ ). El balance estimado de calcio aumentó en 20 de las 23 pacientes. Las 13 pacientes con balances superiores a 100 mg/d estaban ingiriendo  $1.9 \pm 0.25$  g Ca/d, excretaban  $14.5 \pm 1.5$  mg de hidroxiprolina/d, la relación P/Ca de la dieta era  $1.7 \pm 0.28$ . Dos de estas pacientes eran hipertensas y 4 dislipémicas. En el grupo de 10 pacientes con balances de calcio negativos, la ingesta de calcio fue de  $0.42 \pm 0.08$  g/d, la hidroxiprolinuria de  $22.5 \pm 1.3$  mg/d y la relación P/Ca dietarios  $2.6 \pm 0.3$ . Cinco de estas pacientes eran hipertensas y otras tantas dislipémicas. La asociación entre hipertensión y balances negativos de calcio fue altamente significativa ( $X^2 = 10.46$ ,  $p < 0.001$ ). El efecto de la suplementación cálcica sobre el turnover óseo de 8 pacientes fue seguido semanalmente con mediciones de hidroxiprolinuria. Los resultados obtenidos indican que el suplemento debe darse en dosis superiores a los 15 mg Ca/kg/d. Si la dieta habitual contiene, además, más de 1.4 g Ca/d, la hidroxiprolinuria se mantuvo en niveles mínimos durante 4 semanas después de haber suspendido la suplementación cálcica.

ENCUESTA CORDOBESA SOBRE INGESTA CALCICA Y NUTRICIONAL. M.R. Ulla, E.P. Wyse, M.E. Espinosa, C. Marohessino, H.S. de Palacini, M. Heinzmann. Hospital Privado Córdoba.

Si bien está aceptada la administración de calcio en la terapéutica de osteoporosis post-menopáusica, no así en déficit como factor predisponente. Se evaluó una población de 365 mujeres, sanas y enfermas, entre 20-59 años de dos ciudades cordobesas, sin patología ósea conocida, mediante una encuesta clínica-alimentaria. Sanas: 182 asalariadas (102: Córdoba, 80: Río IV), 30 religiosas de clausura. Enfermas: 135. Resultados: - Sanas Córdoba: Talla: x 161 cm., Peso: x 58 kg., Edad: x 36 años. Ingesta cálcica: x 370.4 mg/día (65-1055),  $\pm 2$  D.S. 378.47. Relación calcio-fósforo: x 0.47 (0.16-1.14),  $\pm 2$  D.S. 0.36. Fibras: x 7.11 gr./día (2.0 - 19.0),  $\pm 2$  D.S. 4.41. Proteínas: x 51.76 gr./día (16 - 105),  $\pm 2$  D.S. 31.5. Valor calórico total (VCT): x 1388 (558 - 2554),  $\pm 2$  D.S. 790.4. - Sanas Río IV: Talla: x 164, Peso: x 58, Edad: x 38. Ingesta Cálcica: x 516.6 (120 - 1248),  $\pm 2$  D.S. 540.47. Relación Ca/F: x 0.52 (0.21 - 1.13),  $\pm 2$  D.S. 0.33. Fibras: x 8.17 (4 - 21),  $\pm 2$  D.S. 5.41. Proteínas: x 66 (21 - 153),  $\pm 2$  D.S. 52. VCT: x 1554.2 (160 - 3404),  $\pm 2$  D.S. 1065.3. - Religiosas: Talla: x 159, Peso: x 58, Edad: x 31. Ingesta cálcica: x 500.2 (44 - 1058),  $\pm 2$  D.S. 392.29. Relación Ca/F: x 0.71 (0.40 - 1.40),  $\pm 2$  D.S. 0.47. Fibras: x 7.29 (3.4 - 10),  $\pm 2$  D.S. 2.47. Proteínas: x 42.75 (15 - 75),  $\pm 2$  D.S. 22.78. VCT: x 1324.7 (682 - 2105),  $\pm 2$  D.S. 554.4. - Enfermas: Talla: x 161, Peso: x 66, Edad: x 38. Ingesta Cálcica: x 517 (74 - 1569),  $\pm 2$  D.S. 636. Relación Ca/F: x 0.51 (0.12 - 1.63),  $\pm 2$  D.S. 0.49. Fibras: x 7.62 (3 - 14),  $\pm 2$  D.S. 3.45. Proteínas: x 58.46 (20 - 138.4),  $\pm 2$  D.S. 41.51. VCT: x 1540 (115 - 3689),  $\pm 2$  D.S. 1000.6. Consideramos también: Enarquéa, cigarrillo, corticosteroides, anovulatorios, notividad física, exposición solar, nefrolitiasis, diarreas crónicas. Ingesta cálcica: Asalariadas Córdoba < Religiosas ( $p < 0.001$ ). Proteínas: Asalariadas Córdoba > Religiosas ( $p < 0.0001$ ). Conclusiones: La ingesta cálcica es x 500 mg/día para Río IV, religiosas y enfermas. No así en asalariadas Córdoba. Relación Ca/F: subnormal excepto religiosas. Ingesta proteica mínima adecuada, excepto religiosas (subnormal). VCT x inadecuado. Fueron detectados grupos poblacionales por hábitos alimentarios, tóxicos, medicamentosos, patológicos, para evaluación prospectiva riesgo patología ósea.

ABSORCION DE CALCIO EN PACIENTES CON LEPRO LEPROMATOSA. C. Vidal, O. Botaso, J.C. Morini, R.C. Pucho. Laboratorio de Biología Ósea y División Inmunología, Facultad de Medicina, Rosario.

Resultados obtenidos anteriormente confirmaron que los pacientes con lepra lepromatosa (LL) presentan una hipocalcemia crónica, que se intensifica en la fase activa de la enfermedad. Se plantearon dos hipótesis de trabajo respecto de la hipocalcemia: a) los pacientes de LL tienen una inadecuada absorción intestinal de calcio y b) la afinidad por el calcio de las proteínas plasmáticas difiere en los pacientes LL de la de los controles. El objetivo de las siguientes observaciones fue evaluar la primera de las hipótesis. Ocho pacientes con LL, con por lo menos 5 años de tratamiento fueron estudiados y comparados con un grupo control compuesto por convivientes y concurrentes al Servicio de Leprología. La calcemia de los pacientes ( $8.9 \pm 0.09$  mg %) fue significativamente diferente de la de los controles ( $10.9 \pm 0.3$  mg %;  $p < 0.001$ ). Asimismo se confirmó que no existen diferencias significativas en parámetros que estiman la función paratifoidea (fosfatasa alcalina, isoenzima ósea:  $76.4 \pm 12.0$  U/l, hidroxiprolinuria:  $24.9 \pm 5.0$  mg/d, fosfatasa ácida tartrato resistente:  $4.1 \pm 0.7$  UGG/100 ml). La calciuria de los pacientes LL fue menor que la de los controles ( $66 \pm 6.3$  mg/d vs.  $216 \pm 23$  mg/d). Esta diferencia se estimó debida a la baja eliminación urinaria de sodio (LL:  $112 \pm 19$  mEq/d vs. Contr:  $196 \pm 12$  mEq/d,  $p < 0.001$ ). La ingesta promedio de calcio de los pacientes LL fue inferior a la de los controles ( $475 \pm 82$  mg/d vs.  $787 \pm 300$ ). La absorción intestinal de calcio fue semejante en ambos grupos ( $42.7 \pm 5.8$  % vs.  $46.2 \pm 11$ %). El balance de calcio de los pacientes LL fue

59±62 mg Ca/d. Se descarta que la absorción intestinal de calcio contribuya a la hipocalcemia característica de la LL activa.

1995

DESCRIPTIVA DE LA INGESTA DE CALCIO EN MUJERES DE UNA POBLACION URBANA. S.E. Freijo, E.A. Polack, A. Otero, Z. Man. T.I.E.M.P.O.. Buenos Aires. Argentina

A fin de cuantificar la ingesta de calcio, y verificar si existe alguna relación entre ésta y el aporte calórico en el grupo de mujeres que concurre a la consulta ambulatoria en un Servicio de Endocrinología, se interrogó a 100 pacientes de 55±18 años de edad. La ingesta de calcio y la evaluación nutricional fue efectuada en dos etapas: 1) Consulta Médica, 2) Anamnesis alimentaria efectuada por la nutricionista. Se separaron los grupos etáreos por décadas a fin verificar diferencias en la ingesta de acuerdo con la edad.

Resultados:

Aporte calórico:	X±SD: 1837±474 kcal/día
Ingesta de calcio:	X +/- SD: 660±437 mg/día
Ingesta de calcio según la década (mg/día)	Porcentaje de pacientes con ingesta mayor a 800 mg. de calcio /día.
30-39 años 457±333	30-39 2 %
40-49 años 706±546	40-49 2 %
50-59 años 854±475	50-59 13 %
60-69 años 638±434	60-69 5 %
70-79 años 438±256	70-79 2 %

Se aplicó el coeficiente de Pearson a la relación aporte calórico vs. ingesta de calcio con p estadísticamente significativa (<0.01). Conclusiones: La ingesta de calcio es de 660 mg/día pero con una gran dispersión de datos (rango: 200-2300 mg de calcio/día). La mejor situación se observó en las décadas 50-59 y 60-69 años con 13 y 5 % respectivamente que presentaban una ingesta superior a 800 mg/día. Pudimos comprobar correlación estadísticamente significativa entre aporte calórico e ingesta de calcio, pero dado el bajo valor de r (0.26), la asociación hallada se demostró muy débil.

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION DE CALCIO DE LA DIETA SOBRE EL TAMAÑO CORPORAL Y LA COMPOSICION OSEA, DURANTE LA RECUPERACION NUTRICIONAL, EN RATAS. P. Rodríguez, S.M. Friedman, P. Boyer, M.L. de Portela. Cátedras de Bioquímica y de Fisiología, Facultad de Odontología (UBA) & Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA). Buenos Aires, ARGENTINA.

Ratas hembra (n = 46), Wistar, al destete, se deplecionaron con dieta libre de proteínas hasta un Peso/Edad (P/E) Z-score de -2.68±0.53 (desnutridas). Se dividieron en 6 grupos y cada uno recibió, durante 13 días (tf), una de 6 dietas con una relación proteínas/energía 30% y Calcio (Ca) (g/100g): 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 y 1.2 (grupos Ca.0, Ca.2, Ca.4, Ca.6, Ca.9 y Ca.1.2, respectivamente). Se pesaron y midieron cada 3 días, evaluando el impacto de la dieta sobre el tamaño corporal, mediante el seguimiento del Peso/Edad (P/E), Talla/Edad (T/E) y Peso/Talla (P/T) Z-score. A tf se determinó en fémur: peso, longitud (LF), Ca (espectrofotometría de absorción atómica) y Fósforo (método de Gomori). T/E Z-score estuvo dentro de rangos normales en todo el periodo experimental y en todos los grupos. El P/E Z-score no se normalizó en ningún caso y el P/T Z-score sólo con Ca.6. LF no mostró diferencias significativas entre los grupos; el Ca total fue significativamente inferior en Ca.0 y su % se incrementó, respecto a Ca.0, en Ca.2 con p < 0.05 y en el resto de los grupos con p < 0.001; la relación Calcio/Fósforo no mostró diferencias significativas entre los grupos. Estos resultados evidencian que el contenido de Ca de la dieta, en la primera fase de la recuperación nutricional, no afecta significativamente el crecimiento longitudinal, a expensas de la protección de la composición ósea.

1997

EL CONSUMO DE CALCIO NO ESTA RELACIONADO CON EL AUMENTO MARCADO DE LA MASA OSEA OBSERVADO EN FUTBOLISTAS PROFESIONALES VARONES. C. Mautalén, M.B. Oliveri, A. Bagur, A. Wittich, E. Rotemberg. Centro de Osteopatías Médicas, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA, y Departamento Médico de Ferro Carril Oeste, Buenos Aires.

Algunos estudios han mostrado que el ejercicio físico intenso durante el crecimiento induce a un incremento marcado de la masa ósea. El papel del consumo de calcio sobre el hueso en relación al efecto del ejercicio es controversial. Para evaluar este efecto se estudiaron todos los futbolistas profesionales varones de un equipo de primera división (n = 24). El entrenamiento intenso se extiende por 48 semanas por año, y el promedio es de 24 horas por semana. Los controles fueron sujetos de similar edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) (n = 17). Se efectuó también un cuestionario para estimar el consumo de calcio de los productos lácteos. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total y sus diferentes sub-regiones, y la composición corporal con un equipo de absorciometría de rayos X (Lunar DPX-L). Los resultados fueron los siguientes:

	Controles	Jugadores de fútbol	Diferencia (%)
Edad (Años)	23.9 ± 2.7	22.6 ± 2.5	
Peso (Kg)	75.1 ± 8.8	76.6 ± 5.2	
Talla (cm)	75.9 ± 5.8	176.9 ± 4.7	
Consumo de calcio (mg)	865 ± 264	783 ± 545	
DMO (g/cm <sup>2</sup> ) Esqueleto total	1.25 ± 0.10	1.41 ± 0.05 *	+ 12.8
Cabeza	2.09 ± 0.10	2.10 ± 0.14	0.5

Brazos	1.02 ± 0.13	1.15 ± 0.08 *	+ 12.7
Columna	1.23 ± 0.12	1.39 ± 0.11 *	+ 13.0
Pelvis	1.30 ± 0.10	1.56 ± 0.08 *	+ 20.0
Piernas	1.30 ± 0.10	1.62 ± 0.06 *	+ 17.4
Masa grasa (Kg)	14.9 ± 6.3	9.4 ± 2.9 *	- 37.0
Masa muscular (Kg)	57.2 ± 3.9	63.3 ± 4.0 *	+ 10.7

\* p<0.001

La DMO del esqueleto total de los deportistas se correlacionó significativamente con la masa muscular (r: + 0.42; p<0.05). A pesar del amplio rango del consumo de calcio (190 a 2500 mg/día) no hubo correlación con la DIVIO (r: 0.03). La DMO de los controles se correlacionó significativamente con el peso corporal, la masa muscular y la masa grasa (r: + 0.82, + 0.62 y + 0.74 respectivamente; p<0.01). Conclusión: Los futbolistas profesionales varones desarrollan un incremento muy significativo de la masa ósea, que afecta mayormente a las regiones relacionadas con el ejercicio, como la pelvis y las piernas. El aumento de la masa ósea no está relacionado con el consumo de calcio.

1998

DENSIDAD MINERAL OSEA, CALCIO/CREATININA EN ORINA BASAL E INGESTA DE CALCIO, EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS. A. Pérez, M. Fajardo, S. Ortiz, S.A. Stickar, P. Soto, M.L. de Portela, A. Nieva. Facultad de Ciencias Naturales U.N.P.S.J.B., Comodoro Rivadavia. ARGENTINA. Facultad de F y B. (UBA). Buenos Aires.

En Argentina existe una elevada prevalencia de osteoporosis en la edad adulta y senil, debido a la baja ingesta habitual de calcio (ICa). Su diagnóstico suele realizarse mediante Densitometría Ósea (DMO), que es de elevado costo, implementando el tratamiento cuando ya hay sintomatología clínica. Como posible indicador sencillo, se estudió la relación calcio/creatinina, en orina basal, en 17 mujeres, de 43 a 70 años, peso (Kg) (x±DE): 69.2±9.2, clínicamente sanas, residentes en Comodoro Rivadavia. Al concurrir a control médico (to), se determinó DMO (columna lumbar y cuello de fémur) y se calculó ICa mediante una encuesta alimentaria. DMO fue normal en 41% de las mujeres (grupo GN) y anormal en 59% (grupo GA); las ICa (mg/día) (x±DE): fueron, respectivamente, 730±691 y 511±180; en GA se indicó un suplemento de 1000 mg de calcio/día. Al segundo control, luego de un año (Tf) se determinó en orina basal (la segunda de la mañana, recogida en ayunas de líquidos y sólidos, luego de descartar la primera): calcio (Ca) (método cinético de Wiener) y creatinina (Crea) (método de Jaffé), calculando la relación Ca/Crea. GA presentó Ca/Crea inferior a 0.07 en 70% de los casos, no guardando relación con ICa; Ca/Crea en GN osciló entre 0.054 y 0.250, correlacionando con ICa: r = 0.904 (p=0.005). Estos resultados confirman la hipótesis de que Ca/Crea se mantiene con valores inferiores a 0.07 cuando existe deterioro del estado nutricional, pero responde a una función lineal a partir del punto de adecuación. Además muestra a Ca/Crea en orina basal como indicador dinámico de la ingesta habitual de calcio, por lo cual resulta de utilidad para establecer un diagnóstico precoz y económico, así como evaluar el efecto de los suplementos de calcio. Subsidio acreditado por la U.N.P.S.J.B.: PI 009.- Res. C.A. 270/97

2000

DENSITOMETRIA POR ULTRASONIDO, INGESTA DE CALCIO Y ELIMINACION URINARIA DE CALCIO, DEOXPYRIDINOLINA E HIDROXI-PROLINA, EN MUJERES JOVENES DE BUENOS AIRES. S. Ortiz, M. Fajardo, A. Pérez, G. Ponce, A. Rovirosa, E. Vega, S. Zeni, M.L. de Portela. Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires. Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas, UBA, Buenos Aires. Facultad de Ciencias Naturales U.N.P.S.J.B. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

Se estudiaron 32 estudiantes universitarias, de 22 a 31 años, clínicamente sanas, residentes en Buenos Aires, cuyas características físicas fueron (x±DE y rangos): edad (años): 24.5±2.6 (22-31); peso (Kg): 54.8±6.5 (42-68); Índice de masa muscular (BMI): 20.5±1.6 (17.2-24.4). Se realizó medición del calcáneo por ultrasonido (Sahara, Hologic), que determina los siguientes parámetros Índice de atenuación de la banda ancha (DUA), velocidad del sonido (SOS), Índice combinado (Stiffness") y la BMO estimada (g/cm<sup>2</sup>). Se obtuvo el T-score, en base a los valores de referencia del equipo, Se realizó una encuesta alimentaria, por registro de 7 días y frecuencia de consumo, calculando la ingesta de calcio (ICa) en base a las Tablas de Composición de Alimentos de CENEXA. Se determinó, en orina basal: calcio, deoxipiridinolina (Dpir), hidroxiprolina (OH-Pr) y creatinina (Crea), calculando Ca/Crea, OH Pr/Crea y Dpir/Crea. Los resultados promedio±DE y rangos fueron. BMO 0.591±0.106 (0.384-0.971); "Stiffness": 106±17 (73-166); T-score: 0.10±0.9 (-1.8 a 3.5); ICa mg/día: 729±225 (304-1164); Ca/Crea (g/g): 0,076±0.10 (0.010-0.240); Dpir/Crea (nM/mM): 4.93±1.68 (2.77-9.18); OH-Pr/Crea: (µM/mM) 0.027±0.021 (0.002-0.103). La ICa fue inferior a 1000 mg/d en 86% de las mujeres e inferior a 800 mg/d en 63%. En las mujeres con Tscore > -1 (93% de los casos) la BMO osciló entre 0,477 y 0.971; Ca/Crea correlacionó con Dpir/Crea (r=0.652, p<0.001) y con OH-Pr/Crea (r=0.586; p<0.001). Estos resultados evidencian que las mujeres premenopáusicas presentarían una adaptación a la baja ingesta de calcio, dentro de un amplio rango, para preservar la masa ósea. Subsidio acreditado por la U.N.P.S.J.B.: PI 009 y Programación UBA, TB060.

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CÁLCICA (Ca) DE LA DIETA EN EL RECAMBIO ÓSEO DURANTE EL EMBARAZO NORMAL. M.L. de Portela, S. Fleischman, L. López, A. Lazzari, M. Suárez, C.R. Ortega Sole, S. Di Gregorio, S. Zeni. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - Hospital Paroissien. Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

La ingesta recomendada de Ca durante el embarazo está actualmente en discusión ya que se postula que los requerimientos del feto en desarrollo pueden cubrirse a expensas de un incremento en la eficiencia de la absorción de Ca materno sin que exista movilización del existente en el tejido óseo. En este estudio se evaluaron

los cambios de los marcadores del remodelamiento óseo durante el embarazo normal en mujeres que fueron o no suplementadas con Ca A tal fin se estudiaron 32 mujeres sanas cuyo seguimiento clínico y bioquímico se realizó en un hospital del Gran Buenos Aires. Se recolectó sangre venosa en ayunas durante el segundo (To) y tercer (Tf) trimestres de embarazo siendo la edad gestacional media de 18 y 36 semanas respectivamente. Se realizó un recordatorio de la ingesta de alimentos durante 24 hs a partir del cual se calculó la ingesta de Ca (ICa). Un grupo de 21 mujeres recibieron leche entera con instrucciones para ingerir una cantidad de Ca adicional de 500 mg por día (GS) mientras que un grupo de 11 mujeres continuó con su dieta habitual (GC). A los tiempos To y Tf se midió fosfatasa alcalina ósea (FAo) y CrossLaps séricos (CTX, pM). Los resultados fueron los siguientes: El 78% de las mujeres presentó ICa por debajo de la cifra recomendada de 1000 mg/día y el 50% de las mismas presentaban ICa por debajo de 500 mg/día. Los dos marcadores del remodelamiento presentaron los siguientes valores: (media±DE y rango entre paréntesis): GS: FAo (UI/L): To: 68±20 (37-128); Tf: 96± 30 (54-180) y GC To: 60±16 (45-95); Tf: 101±25 (70-137); GS: CTX (pM): To: 3919±1473 (2161-6786); Tf: 6625±2886 (2850-13054) y GC To: 4372±1334 (1188-6098); Tf: 7417±3238 (3456-13357). Conclusiones: estos resultados muestran que en ambos grupos se observó un incremento en los marcadores óseos, FAo y CTX séricos (p<0.01), entre el segundo y tercer trimestre de embarazo Además se observó una tendencia del GC a presentar mayores niveles de CTX en ambos períodos de tiempo, aunque dicha diferencia no alcanzó significancia, posiblemente por el bajo número de mujeres estudiadas. Subsidio UBA TB 060 y PICT 04735.

2001

INGESTA DE CALCIO (CA) Y RECAMBIO ÓSEO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS, DE COMODORO RIVADAVIA. G. Ponce, S. Ortiz, M. Fajardo, A. Perez, P. Soto, S. Stickar, A. Nieva, S. Zeni, M.L. de Portela. Univ. Nac. de la Patagonia San Juan Bosco. Hospital Regional, Cro. Rivadavia. Secc. Osteopatías, Hosp. De Clínicas y Ftad. de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Se estudió la interrelación entre la ICa y el recambio óseo en 14 mujeres premenopáusicas clínicamente sanas en Comodoro Rivadavia (46° L Sur), edad: 28.4±4.8 años (rango: 22-38) con densidad mineral ósea normal en cuello de fémur y columna lumbar (L2-L4) (DMO, g/cm<sup>2</sup>): 1.254±0.110 (1.049-1.441) y 1.042 ± 0.102 (0.909-1.271), respectivamente. La ICa, obtenida por encuesta de 7 días y frecuencia de consumo de alimentos, se calculó utilizando las Tablas de Composición de Alimentos Nacionales y de GENEXA. En sangre extraía en ayunas y en orilla de 24hs se determinaron: calciuria, creatinuria (Crea) y deoxipiridinolina (D-pir); Crosslaps séricos (CTX), y Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO). Los resultados promedios ± desvío estándar y rangos fueron: ICa (mg/d): 672±249 (195-1100); Ca/Crea (mg/mg): 0.114±0.063 (0.051-0.305); Dpir/Crea (nM/mM): 5.06±1.3 (3.44-7.31); CTX (nM): 2.9±1.2 (1.5-5.2); FAO (UI/L): 59±7 (44-69); calciuria (mg/24 hs): 104±56 (42-261). La ICa fue inferior a la Ingesta Adecuada de 1000 mg/d en el 93% de las mujeres e inferior a 500 mg/d en el 43%. Sin embargo, los marcadores permanecieron dentro del rango de normalidad. La FAO correlacionó con Dpir/Crea (r=0.612, p<0.05). Estos resultados sugieren que al menos en este grupo de mujeres premenopáusicas normales existiría adaptación a la baja ICa. \*Este estudio es parte de la Tesis Doctoral de la Bioquímica Graciela Ponce. \*\*Subsidio acreditado por UNPSJB (PI 009), Universidad de Buenos Aires (TB 060) y PICT (04735).

INTERRELACIÓN ENTRE LA INGESTA DE CALCIO Y LA RESORCIÓN ÓSEA EN EMBARAZADAS CON INGESTA DE CALCIO HABITUALMENTE BAJA. S. Zeni, C.R. Ortela Soler, A. Lazzari, L. López, M. Suarez, S. Di Gregorio, J. Somoza, M.L. de Portela. Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas "J. de San Martín". Facultad de Medicina. UBA. Hospital "Diego Paroissien". La Matanza. Pcia. De Buenos Aires. Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.

Existen pocos estudios longitudinales relacionados con el efecto del embarazo sobre el esqueleto materno. Sin embargo, la mayoría de ellos muestran una actividad biológica del hueso elevada. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar los cambios en el remodelamiento óseo y su interrelación con la ingesta de calcio (ICa) habitual en mujeres que concurren a un hospital del gran Buenos Aires. Se estudiaron 37 mujeres sanas embarazadas (21.4±4.6 años). Paralelamente se estudiaron 30 mujeres premenopáusicas, sanas, no embarazadas de similar edad como grupo control. La ICa al inicio del estudio y al tercer trimestre se calcularon por tablas sobre un recordatorio de 24hs. La ICa inicial fue de 631±458 mg/d y la del tercer trimestre 773±324 mg/d.

Biomarcador	FAO (UI/L)	PICP (ug/L)	CTX (nM)	NTXnmolB CE/mMcrea	ICTP (ug/L)
Premenopáusicas	52±13a	97±46a	2.23±1.03a	98±55a	3.7±1.2 <sup>a</sup>
2do. Trimestre	68±18b	140±74b	4.77±1.67b	166±81b	6.1±2.0b
3er. Trimestre	96±30c	226±102c	6.62±2.89c	234±105c	7.2±2.0c
Diferencia entre prem. y 2do. T	P<0.0001	P<0.001	0.0001	0.0001	0.002
Diferencia entre pret. y 3er. T	P<0.0001	P<0.0001	0.00001	0.0001	0.001
Diferencia entre ambos trimestres	P<0.0001	P<0.0001	0.00025	0.006	0.02

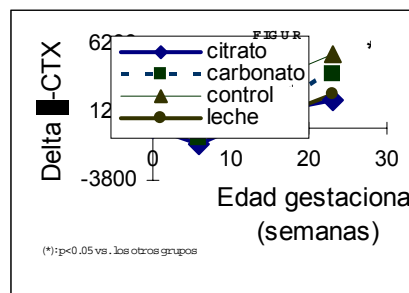
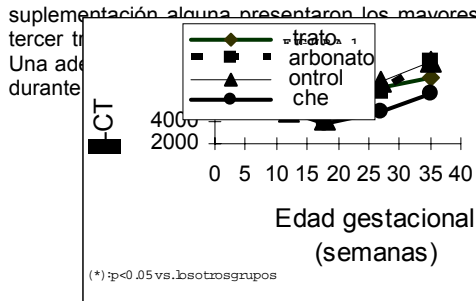
Existió una correlación inversa y significativa entre la variación de los niveles del CTX sérico correspondiente al 2do. y 3er. trimestres (CTX 2do.T-CTX 3er.T) con la ICa obtenida por el recordatorio al inicio del estudio (p<0.03). El 50% de las mujeres embarazadas tenían una ICa inicial<500mg/d y sólo 8 superior a 1000 mg/d. Todos los marcadores de resorción y de formación se incrementaron significativamente durante el embarazo. Los niveles de 1α, 25dihidroxitamina D también aumentaron significativamente durante el embarazo. Conclusiones: Parecería existir un patrón diferente en los cambios en el remodelamiento óseo en mujeres embarazadas en la resorción ósea asociados al embarazo. Financiamiento Parcial.: TB 060, UBA-PICT 04735.

2003



EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON DIFERENTES FUENTES DE CALCIO SOBRE EL REMODELAMIENTO ÓSEO EN MUJERES EMBARAZADAS CON INGESTAS DE CALCIO HABITUALMENTE BAJAS. S. Zeni, S. Fleischman, A. Lazzari, L. López, M. Suarez, J. Somoza, C. Ortela Soler, M.L. de Portela. Hosp. "Diego Paroissien". La Matanza. Bs As, Sec. Osteopatías Méd., Hosp. de Clínicas. Cát. de Nutrición. Farm. y Bioq. UBA, Buenos Aires.

Durante el embarazo el aumento en la absorción intestinal de calcio materna es el principal mecanismo regulador que permite cubrir con las necesidades incrementadas de calcio (Ca). Si la ingesta de Ca (ICa) es baja, un aumento significativo en el remodelamiento óseo trataría de compensar dichos requerimientos. Considerando la diferente biodisponibilidad de las fuentes de Ca, el objetivo del mismo es determinar si el cambio en dicho remodelamiento dependería de la fuente de Ca utilizada. Un grupo de 60 mujeres embarazadas (22±5 años) con una ICa inicial de 446±206 mg/día se estudiaron en un hospital del conurbano bonaerense. Las mujeres se dividieron en 4 grupos: G1: no recibió suplementación alguna pero fue informada de los efectos beneficiosos de consumir productos lácteos. Los otros grupos recibieron 500mg Ca/d como G2: leche, G3: citrato y G4: carbonato. Durante el período gestacional se evaluó: fosfatasa alcalina ósea (FAO), previa precipitación con lectina de germen de trigo (Wiener) y telopéptido del colágeno tipo I carboxiterminal sérico βCTX por ELISA (Osteometer). Resultados: Los niveles de FAO no mostraron diferencias entre los tres grupos, mientras que las mujeres suplementadas con leche presentaron los menores incrementos en el βCTX (figura 1). Los cambios en FAO en función de cambios en la edad gestacional no mostraron diferencias, sin embargo las mujeres que no recibieron suplementación alguna presentaron los mayores cambios en el βCTX (figura 2). Delta βCTX entre el segundo y tercer trimestre fué fuertemente negativa con la ICa (r=-0.51, p<0.05). Conclusiones: Una adecuada suplementación con leche controlaría el incremento en la resorción ósea fundamentalmente durante el embarazo.



## TERAPÉUTICA: BISFOSFONATOS

[Volver a índice](#)

1984

EFICACIA DEL DIFOSFONATO APD EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE PAGET. D.C. González, G. Ghiringhelli, C.A. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Cincuenta y cuatro pacientes con enfermedad de Pager fueron tratados con APD. Veintiséis no habían recibido tratamiento previo (STP) y veintiocho habían sido tratados previamente con EHDP solo o en combinación con calcitonina (CTP). El APD se administró por vía oral en la dosis promedio de 500 mg/día (6.8 mg/kg peso corporal) durante 4 a 12 meses. El dolor osteocopo disminuyó o desapareció en 34 de 39 pacientes con síntomas. Quince pacientes no tenían dolor y se mantuvieron asintomáticos durante el tratamiento. A los cuatro meses de tratamiento en los pacientes STP la fosfatasa alcalina disminuyó de (promedio ± 1 error Standard) 58.5 ± 8.0 a 20.0 ± 3.9 UKA (p < 0.001) y la OH-prolina disminuyó de 108.6 ± 16.9 a 42.4 ± 8.3 mg/24 hs (p < 0.001). En 22 pacientes los valores humorales se normalizaron (respuesta completa). En cuatro casos descendieron más del 50% sin llegar a valores normales (respuesta parcial). En el grupo de pacientes CTP, el descenso de los valores humorales fue significativo con respecto a las cifras basales pero menor que la disminución observada en el grupo STP. Ocho meses después de la suspensión del APD, la remisión bioquímica persistió en el 73% de los pacientes con respuesta completa, pero solamente en el 18% de los pacientes con respuesta parcial. Diez pacientes recibieron una segunda serie de tratamientos con APD; en 7 pacientes los resultados obtenidos fueron similares a los del primer período, mientras que tres pacientes no tuvieron respuesta a la terapéutica. No se observaron efectos secundarios significativos. Tres pacientes presentaron una leucopenia moderada que remitió con la disminución o interrupción del APD. Los resultados de este estudio indican que el APD es una droga eficaz en el control a largo plazo de la actividad de la enfermedad de Pager.

1985

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA DE 3-AMINO-1-HIDROXIPROPILIDEN 1-1-DIFOSFONATO (APD) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET. E. Vega, D. González, C. Mautalén. Unidad de Osteopatías Metabólicas. Sección Endocrinología. Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Cuatro pacientes con enfermedad de Paget polioestótica de larga evolución (edad promedio) 71.7 años; límites: 64 a 79 años) fueron tratados mediante la administración endovenosa de 25 mg de AIM en solución fisiológica e infundidos en 90 minutos. Se realizaron 7 infusiones en un lapso de 10 días. En todos los pacientes se efectuaron recolecciones diarias de orina y se tomaron muestras de sangre cada tres días. En uno de los pacientes no se produjeron modificaciones en los valores humorales. En los otros tres pacientes se observaron disminuciones marcadas de la calciuria (Basal (promedio y rango): 217 (213-224), final: 93 (37-150) mg/d) y de la hidroxiprolinuria (Basal 322 (180-586), final: 223 (99-462) mg/d), No se produjeron modificaciones significativas de la fosfatúria. Los valores séricos promedio no se modificaron significativamente. Calcemia: Basal 9.46 mg%, final: 9.22 mg%. Fosfatemia: Basal 4.66 mg%, final: 4.17 mg%. PTH: Basal: 441 pg/ml, final: 413 pg/ml. Fosfatasa alcalina: Basal: 134 UKA %, final: 117 UKA %. Estas observaciones preliminares indican que la administración endovenosa de APD en pacientes con enfermedad de Paget extensa es capaz de producir en la mayoría de ellos una marcada reducción de la velocidad de recambio óseo en un lapso no mayor de cinco días. La evolución a largo plazo postratamiento esta siendo estudiada.

1989

EFFECTOS DIVERGENTES DEL BISFOSFONATO APD SOBRE LA DENSIDAD MINERAL OSEA (DMO) DE RAQUIS LUMBAR Y FEMUR PROXIMAL EN LA OSTEOPOROSIS. G.A. Fromm, L. Plantalech, A.M. Galich, E. Vega, C.A. Mautalén. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano y Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires.

Como las fracturas osteoporóticas son atribuidas fundamentalmente a una disminución de la DMO, se valoró el efecto del APD (3-amino-1-hidroxipropilidene-1,1-bisfosfonato) sobre la DMO del raquis lumbar, fémur proximal y radio medio de 47 mujeres que habían sufrido, por lo menos una fractura vertebral debida a osteoporosis. El APD fue suministrado por vía oral en forma continua, durante 18 meses, en dosis diaria de 4.8 a 6.6 mg/Kg, complementado con la ingestión de 1 gramo de calcio por día. La DMO valorada con la absorciometría dicromática (Gd-153) reveló: 1° en raquis lumbar un aumento anual de masa ósea de  $5.3 \pm 1.0$  % (basal:  $887 \pm 20$  mg/cm<sup>2</sup>; después de 18 meses:  $931 \pm 36$  mg/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) y 2° en trocánter un aumento anual de  $5.3 \pm 1.5$  % (basal:  $514 \pm 16$  mg/cm<sup>2</sup>, después de 18 meses  $536 \pm 25$  mg/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), en tanto que las variaciones no fueron significativas en cuello femoral, triángulo de Ward ni en radio-medio. Esta disparidad de efectos, que también ha sido mencionada con los estrógenos y el fluoruro de sodio, puede ser referida a las diferentes proporciones de tejido cortical y esponjoso, así como a los distintos grados de resorción de los segmentos óseos investigados. Verificóse también una reducción de hidroxiprolina/creatinina urinaria, que fue mas significativa a los 18 meses ( $-42.6 \pm 4.9$ ,  $p < 0.001$ ). Hubo correlación entre el tenor de hidroxiprolina/creatinina urinaria basal y el aumento porcentual de la DMO en la región lumbar ( $r = 0.361$ ), aunque no fue significativo.

1990

EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DEL TRATAMIENTO CON AMINOPROPILIDENIFOSFONATO APD EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA. DENSITOMETRIA MINERAL OSEA DMO. H. Salerni, J.R. Zanchetta, S. Belli, M. Grafigna, F. Fogiel, S. Karlsbrum, A. Guitelman. División Endocrinología. Hospital Durand. Idim. Buenos Aires.

Evalúamos la eficiencia de APD en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea a través de la DMO.MM: Pacientes con hipercortisolismo  $n=12$  ( $m=8$ ,  $v=4$ ). Edad  $x$  48,09 (30-75) S.Cushing  $n=3$ . Corticoterapia  $n=9$ . Dosis  $x$ : 16 mg prednisona/día durante  $x$  8.8 a. Fueron tratados con APD 5 mg/Kg/día. Calcio 1gr/día, Ergocalciferol 66.000-200.000 U/s durante un tiempo  $x$  12.5 meses. DMO con doble haz en raquis y fémur pre y post tratamiento (Expresados en valor porcentual del joven). Resultados: El incremento global fue significativo en raquis 6.12 % ( $\pm 2.24$ ) y no significativo en fémur 2.92 % ( $\pm 3.4$ ). Separamos la población según respuesta:

	RESPONDIENTES				NO RESPONDIENTES(s/cambio-disminución)			
	n	Basal	Postto	$\Delta$ (% jov)	n	Basal	Postto	$\Delta$ (% jov)
LUMBAR	8/12	70.98(4.5)	81.3(4.41)	10.32	4/12	81.25(6.87)	79(7.56)	2.25
FEMUR	6/12	65.66(4.1)	75.83(3.9)	10.12(2.57)	4/10	79.57(3.95)	71.62(5.46)	7.95(2.12)

En el grupo de no respondientes 2 pacientes eran portadores de Sme. de Cushing. Conclusiones: Si bien se requiere un mayor tiempo de seguimiento y un mayor número de casos, estos resultados avalarían el uso de APD en el tratamiento de la osteopenia corticoidea, cuya historia natural lleva a una desmineralización progresiva.

1992

EFFECTOS DEL PAMIDRONATO (APD) SOBRE LA FOSFATASA ALCALINA (FAS) EN EL TRATAMIENTO DE 68 MUJERES CON OSTEOPOROSIS MENOPAUSICA. G.A. Fromm, A.M. Galich, L. Plantalech, E. Cambiazzo. Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Expónense los resultados obtenidos en 68 mujeres con osteoporosis postmenopáusica, medicadas durante 24 meses con APD en dosis de  $5.4 \pm 0.1$  (E.S.) mg/kg. La edad era  $65.1 \pm 1.1$  años, el periodo postmenopáusico  $19.3 \pm 1.0$  años y el coeficiente pondoestatural (CPE) de  $24.9 \pm 0.5$ . Las distintas evaluaciones fueron semestrales. La FAS basal, de  $12.6 \pm 0.5$  u.K.A., se redujo a los 6 meses a  $9.2 \pm 0.4$  ( $p < 0.0001$ ) manteniéndose en meseta hasta los 24 meses:  $9.4 \pm 0.7$  ( $p < 0.005$ ). El cotejo entre pacientes con CPE menor de 23, entre 23 y 26 y mayor de 26, así como entre pacientes con menopausia menores y mayores de 50 años, no reveló diferencias significativas. La hidroxiprolina/creatinina urinaria basal (V.N. 20-40) de  $28.9 \pm 1.6$  mg/24h descendió en 6 meses a  $22.0 \pm 1.3$  ( $p < 0.0001$ ), manteniéndose en meseta hasta los 24 meses:  $20.0 \pm 1.7$  ( $p < 0.002$ ). La densidad mineral ósea, valorada con DP3 (Gd153), reveló aumento significativo en raquis lumbar, desde la basal:  $0.680 \pm 0.020$  g/cm<sup>2</sup> hasta los 24 meses:  $0.950 \pm 0.040$  ( $p < 0.003$ ) y en trocánter, desde la basal de  $0.550 \pm 0.010$  hasta los

24 meses:  $0.650 \pm 0.030$  ( $p < 0.0001$ ). Es presumible que la disminución de FAS provocada por el APD sea imputable a una dosis excesiva, que pudiera provocar una disminución de la resistencia ósea, circunstancia que impone la activa prosecución del estudio.

EFFECTO AGUDO DE DIFERENTES DOSIS DE DIMETIL APD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET. E. Vega, D. González, C. Mautalén, E. Roldán. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Siete pacientes con enfermedad de Paget polioestótica activa (promedio edad  $\pm 1$  DS:  $71.2 \pm 5.8$  años) fueron tratados en períodos consecutivos de 15 días con dosis crecientes de dimetil APD (IG-8801): 50, 100, 200 y 400 mg/día. El porcentaje promedio de disminución de los marcadores bioquímicos de la enfermedad de Paget fue el siguiente:

Dosis Dimetil APD (mg/día)	50	100	200	400
Fosfatasa Alcalina %	-17.5	-35.3	-41.9	-42.0
THP/creatinina urinaria %	-21.9	-23.0	-34.5	-50.3
Calcemia mg %	-0.10	-0.15	-0.33	-0.90

Los niveles de PTH sérica no cambiaron con las dosis mas bajas pero aumentaron = 40% con las dosis de 200 y 400 mg/día. Del mismo modo los niveles de  $1,25(OH)_2D$  solo se incrementaron con las dosis de 200 y 400 mg/día (13 % y 35% respectivamente). Las enzimas hepáticas y la función renal no se alteraron durante el tratamiento. El único cambio encontrado en el recuento de glóbulos blancos fue una disminución de los linfocitos con la dosis mas elevada. El número total de leucocitos, eritrocitos y plaquetas no se alteró durante el tratamiento. Dos pacientes presentaron malestar gástrico con las dosis de 200 y 400 mg/día. Un paciente que tenía el antecedente de una gastrectomía parcial tuvo epigastralagias con la dosis de 100 mg/día. En ninguno de estos casos se necesito interrumpir el tratamiento. Los resultados de este estudio sugieren que el dimetil APD en dosis oral de 100 mg/día provoca pocos efectos secundarios, no altera las hormonas reguladoras del metabolismo del calcio y es efectivo en suprimir la actividad de la enfermedad de Paget.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON DIMETIL APD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET. D.C. González, E. Vega, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

Diez pacientes con enfermedad de Pager, edad (promedio  $\pm$  IDS)  $65 \pm 5$  años fueron tratados con dimetil APD (IG-8801). Cinco pacientes (2 mujeres y 3 hombres) habían recibido tratamiento previo con otros antiosteolíticos (grupo CTP). Cinco pacientes (2 mujeres y 3 hombres) no tenían tratamiento previo (grupo STP). Todos recibieron 100 mg de dimetil APD por vía oral; 3 pacientes del grupo CTP requirieron aumento de la dosis a 200 mg/día luego del 1er. Mes de tratamiento a pesar de lo cual 1 paciente no respondió al tratamiento. Los promedios  $\pm$  IDS de fosfatas alcalina e hidroxiprolina / creatinina urinaria basales y al 3er mes de tratamiento fueron los siguientes.

	F.A. (UKA)		OH prol / creat	
	Basal	Post.trat	Basal	Post.trat.
Pacientes CTP	$48 \pm 8$	$14 \pm 3$	$0.070 \pm 0.034$	$0.017 \pm 0.009$
Pacientes STP	$70 \pm 47$	$40 \pm 23$	$0.108 \pm 0.052$	$0.054 \pm 0.035$

Las 5 pacientes STP y uno CTP normalizaron los valores de FA. En este grupo de pacientes el dimetil APD tuvo muy buena tolerancia, presentándose como una terapéutica efectiva en la enfermedad de Pager.

1993

EL TRATAMIENTO DE 86 MUJERES AFECTADAS DE OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA, CON PAMIDRONATO (APD). CONTROL HUMORAL Y DE DENSIDAD MINERAL OSEA ( D.M.O.). G.A. Fromm, L. Plantalech, A.M. Galich, E. Cambiaso, M.D. Rodríguez. Sección de Osteopatías Médicas; Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Expónense los resultados obtenidos con la valoración semestral, durante 3 años, de las constancias humorales y la D.M.O., de 86 mujeres con osteoporosis involutiva, medicadas con  $5.4 \pm 0.1$  (E.S) mg/kg/día de APD. La D.M.O, salvo en radio-medio, determinado con fotón único (Am-241), fue obtenida en los demás sectores óseos, previa homologación con los resultados obtenidos con doble fuente de rayos X (Lunar DPX-L). El cociente Hidroxiprolina/creatinina urinaria reveló hasta los 36 meses, una disminución significativa respecto de la basal, de  $-9.58 \pm 3.16\%$  ( $p < 0.05$ ). La fosfatasa alcalina suérica (F.A.S.) reveló hasta los 36 meses, una disminución de  $-3.94 \pm 1.04\%$  ( $p < 0.01$ ). Respecto de la D.M.O., en radio medio, con predominio cortical, no hubo variación significativa durante los 18 meses de exploración. En los demás sectores examinados con DPX-L, hubo aumento significativo hasta 36 meses en raquis:  $+4.86 \pm 1.27\%$  ( $p < 0,01$ ) y trocánter:  $+8.24 - 1.97\%$  ( $p < 0.01$ ) y aumento no significativo en cuello femoral y Ward. Esta distinción es atribuible al predominio del tejido esponjoso en raquis y trocánter, en tanto que la disminución de F.A.S. sería consecutiva a la inhibición de la resorción ósea.

COMPARACION DE LA EFICACIA DEL MILDRONATO VS PAMIDRONATO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET EXTENSA. D. González, M. Pastrana, C.A. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Diez pacientes con enfermedad de Paget, edad (promedio  $\pm$  IDS)  $70 \pm 5$  años que habían previamente recibido de 1 a 7 ciclos de tratamiento con Pamidronato sin conseguir una normalización completa de sus datos de laboratorio fueron tratados con Mildronato (IG 8801) en dosis de 100 a 200 mg/día por vía oral, durante  $4.4 \pm 3$  meses (rango: 3 - 12 meses). Los pacientes habían recibido previamente Pamidronato en dosis de 400 a 600 mg/día en ciclos de 4 a 6 meses y llevaban  $9 \pm 6$  meses sin tratamiento. Los resultados fueron los siguientes:

	Pamidronato		Mildronato	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Fosfatasa alcalina	77±43	38±18	50±32	18±7*
Hidroxirolina (mg/24hs)	227±110	91±52	96±53	29±10**

\* p<0.02 vs post Pamidronato\*\* p<0.01 vs post Pamidronato

El tratamiento con Pamidronato sólo normalizó los valores de hidroxirolina en 3/10 pacientes y de fosfatasa alcalina en 1/10 pacientes. En cambio con Mildronato se obtuvo la normalización de la hidroxirolina en 10/10 pacientes y de la fosfatasa alcalina en 5/10 casos. En resumen en las dosis empleadas en estos pacientes el Mildronato fue más eficaz que el Pamidronato para controlar la actividad de la enfermedad de Paget. La muy buena tolerancia gástrica del Mildronato permite emplear dosis útiles de tratamiento a las que no es posible llegar con Pamidronato.

1996

USO DE PAMIDRONATO DISODICO (APD) POR VIA INTRAVENOSA EN MUJERES POSMENOPAUSICAS. M.J. Pozzo, M.P. Lozano, E.J.A. Roldán, P. Pagano, H. Claus Hermsberg. Hospital Alemán de la Ciudad de Buenos Aires.

El APD oral es comúnmente utilizado para el tratamiento de las osteoporosis. En ocasiones la existencia de contraindicaciones, aparición de intolerancia digestiva y otros factores afectan el cumplimiento de la terapia a largo plazo, y por ello alternativamente se proponen los ciclos de infusión intravenosa. La eficacia y tolerabilidad de los esquemas inyectables son poco conocidas por lo que, este estudio piloto, se incluyeron a 13 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, para determinar la variación anual del contenido mineral lumbar (CML) y los marcadores de resorción ósea. Al inicio, las pacientes tenían  $62 \pm 7,7$  años de edad y  $11.5 \pm 8$  años de menopausia. El CML medio basal fue de  $59.2 \text{ mg/cm}^2$  en un rango de -1 a -2 DS del z score. Se administró APD por infusión lenta, en ciclos de 30 mg cada 2 meses (sal disódica deshidratada, la dosis total acumulada en un año representa + de la fracción absorbida por vía intestinal). El CML se midió por QCT, y se determinaron los siguientes marcadores de resorción Ca/Cr, y HOP/Cr, entre otras variables bioquímicas. El aumento en CML se estimó en 2,43% anual ( $p = 0.015$ ). Los marcadores, bioquímicos descendieron significativamente a los 15 días (Ca/Cr de  $0.15 \pm 0.04$  a  $0.03 \pm 0.02$ ;  $p < 0.003$  y HOP/Cr de  $23.5 \pm 4.5$  a  $9.5 \pm 6.7$ ;  $p < 0.003$ ) y luego se mantuvieron en los niveles menores aunque con irregularidades durante el período de estudio. No hubo variaciones importantes de la calcemia ni efectos colaterales de mención, aunque 2 pacientes fueron inicialmente descartadas del estudio por la detección de hipertermia y malestar general. La correlación entre el % de CML ganado y CML basal fue muy baja ( $r = 0.28$ ; n.s.) y negativa con los marcadores y negativa con los marcadores de resorción ( $r = 0.67$  para HOP/Cr y  $-0.47$  para Ca/Cr; n.s.). En cambio, las variaciones de calcemia dependieron de la inhibición de la resorción ósea ( $r = 0.93$ ;  $p < 0.05$ ). Se concluye que el APD intravenoso es efectivo para aumentar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, siendo un tratamiento práctico y bien tolerado. No obstante, la efectividad de este esquema deberá estudiarse por tiempos mayores.

1997

VARIACION DE LA DMO Y NIVELES URINARIOS DE PIRIDINOLINA EN MUJERES POSMENOPAUSICAS TRATADAS CON ALENDRONATO. M.R. Ulla, F. Ghiglione, F. Fajreldines, P. Domingo, R. Noriega, G. Araujo, E.J.A. Roldán. CPEO, Córdoba y Gador SA, Buenos Aires.

Previamente hemos observado que la correlación existente entre la densidad mineral ósea (DMO), en 2 sitios esqueléticos (lumbar y cuello de fémur) es solo moderada ( $r = 0.56$ ), en mujeres posmenopáusicas no tratadas con moduladores del metabolismo óseo. Además, los valores absolutos de pyr no se correlacionan con los de DMO actual. En esas mujeres puede hallarse niveles elevados de piridinolinas urinarias (pyr) en cualquier momento luego de la menopausia., estas cifras señalan un aumento de la actividad resorptiva por lo que los inhibidores de la resorción ósea se indican para impedir la pérdida de DMO. En vista de estas condiciones de heterogeneidad entre los indicadores de DMO y el de resorción ósea, se intenta determinar la relación entre los cambios metabólicos óseos inducidos por un inhibidor de la resorción ósea y la magnitud de la variación consecuente en DMO. Durante un promedio de 15 meses, se administró 10mg/día de alendronato a 34 mujeres posmenopáusicas con disminución de DMO (osteopenia según WHO) seguidas principalmente por absorciometría DEXA (Norland XR-36, USA) y Pyr (Pyrilinks, Metra USA). Estos datos forman parte de un estudio en curso con distintos agentes anti-osteoporóticos. Entre los 2 y 6 meses pos-tratamiento se observó una disminución promedio de las cifras basales de pyr alcanzándose un  $-34.5 \pm 35\%$  a los 9.2 meses de iniciada la terapia. En aquellos pacientes respondedores (disminución de los niveles iniciales de pyr), a un mayor nivel basal de pyr le correspondió un mayor descenso porcentual postratamiento. Sin embargo esa variación de pyr no se correlacionó con la variación postratamiento de DMO, ya sea en la columna lumbar ( $+6.4 \pm 4.9\%$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.10$ ;  $p < 0.97$ ) o en cuello de fémur ( $+1.0 \pm 6.5\%$ ,  $p \text{ n.s.}$ ;  $r = 0.12$ ,  $p < 0.55$ ). Tampoco correlacionaron las variaciones experimentadas en columna lumbar con las de cuello de fémur. En esta muestra el efecto de la medicación sobre el marcador de la resorción ósea tiene una pobre relación con la variación posterior de DMO en determinadas regiones del esqueleto. Se sugiere entonces que, mientras las variaciones de pyr tienen una dependencia directa con el alendronato (efecto primario), el aumento de DMO es una expresión de otros factores, quizás favorecidos por la inhibición farmacológica de la resorción ósea (efecto secundario deseable).

1998

CURSO BREVE DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET CON OLPADRONATO ORAL. D. González, C. Mautalén. Centro de Osteopatías Médicas y Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Uno de los objetivos del tratamiento de la enfermedad de Paget con bisfosfonatos debería ser la normalización de la actividad de la enfermedad con la menor exposición posible a estos compuestos. Previamente hemos publicado los resultados obtenidos con dosis de 100 a 200 mg por día de olpadronato (OPD) oral administrados a lo largo de 3 meses (Medicina 57, Supl 1:25-28,1997). La potencia del OPD es similar al alendronato pero posiblemente por ser más soluble en el medio digestivo, puede usarse en dosis más altas. Se estudiaron 44 pacientes (27 hombres y 17 mujeres) de edad promedio 71 años (rango 48-81) con enfermedad de Paget activa de los cuales 38 habían sido tratados con anterioridad con drogas antiosteolíticas. Todos recibieron 200 mg de OPD administrado en 2 tabletas diarias (excepto dos pacientes que recibieron 400 mg/día) durante ( $X \pm 1DS$ )  $12 \pm 2$  días. Se realizaron determinaciones de fosfatasa alcalina ósea (FAO) cada 2 meses post OPD (valor normal:  $5 - 21$  IU/ml). La FAO inicial de ( $X \pm 1ES$ ):  $56 \pm 10$  UI/ml alcanzó un valor mínimo de  $19 \pm 1$  UI/ml ( $p < 0.001$ ), normalizándose en 34 pacientes, la mayoría dentro de los primeros 3 meses post tratamiento. Nueve pacientes no alcanzaron valores normales: 4 tuvieron una clara respuesta con un descenso de la FAO mayor del 50 % del basal y 5 tuvieron descensos entre el 20 y 40 % del basal. Un paciente no respondió. Treinta pacientes fueron seguidos luego de la normalización de la FAO: 21 permanecen en remisión luego de ( $X \pm 1 DS$ )  $6 \pm 3$  meses y 9 presentaron un aumento de la FAO mayor del 25% del valor superior normal luego de  $6 \pm 2$  meses. Dos pacientes refirieron síntomas gástricos y uno diarrea. En conclusión, demostrada la efectividad de un corto curso de tratamiento con OPD oral, podría proponerse esta modalidad de administración como tratamiento de elección en pacientes con enfermedad de Paget activa.

#### BIFOSFONATOS Y ERGOCALCIFEROL EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS POST-TRANSPLANTE HEPÁTICO.

La pérdida de masa ósea y las fracturas osteoporóticas son complicaciones frecuentes del trasplante hepático. Nosotros estudiamos 37 pacientes (31 mujeres y 6 varones), de edad  $39 \pm 14.5$  años, en lista de espera de trasplante hepático y los randomizamos en tres grupos de tratamiento: 1) 25000 UI de ergocalciferol semanal y 1 g/d de calcio (11l); 2) 200 UI de calcitonina intranasal, 25000 UI de ergocalciferol y 1 g/d de calcio (18); 3) 200 mg/d de pamidronato, 25000 UI de ergocalciferol y 1 g/d de calcio. Se realizaron densitometrías óseas (DXA; Lunar-DPX) de columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral (CF), y evaluación de parámetros del metabolismo fosfocálcico, incluyendo PTH mediomolecular, en forma basal (B) y a los 3, 6 y 12 meses (m) post-trasplante hepático (PostTX). Los grupos de tratamiento fueron semejantes en edad, coeficiente pondoestatural y densidad mineral ósea (DMO) en la evaluación basal. La DMO a nivel de L2-L4 fue más baja a los 3 y 6 m PostTx pero no significativamente diferente del basal a los 12 m PostTX. [B:  $0.98 \pm 0.026$ ; 3m:  $0.958 \pm 0.031$ ; 6m:  $0.95 \pm 0.028$ , 12m:  $0.975 \pm 0.03$  g/cm<sup>2</sup>] ( $p < 0.006$ ,  $p < 0.038$  y  $p < 0.33$  vs. B respectivamente). La DMO en CF fue más baja que el B tanto a los 3, 6 y 12 m PostTX [B:  $0.835 \pm 0.027$ ; 3m:  $0.819 \pm 0.029$ ; 6m:  $0.782 \pm 0.03$ ; 12m:  $0.803 \pm 0.032$  g/cm<sup>2</sup>] ( $p < 0.037$ ;  $p < 0.0003$ ;  $p < 0.007$ , vs. B respectivamente). A nivel de L2-L4, los pacientes tratados con pamidronato conservaron su masa ósea (Tabla 1).

% cambio L2-L4	Ergocalciferol (n)	Calcitonina (n)	Pamidronato (n)
3 m PostTX	$-5.4 \pm 1.4$ (10)	$-2.6 \pm 1.0$ (16)	$0.6 \pm 1.6$ (8)*
6 m PostTX	$-4.2 \pm 1.4$ (10)	$-2.1 \pm 2.2$ (12)	$-0.7 \pm 2.4$ (5)
12 m PostTX	$-2.7 \pm 1.7$ (10)	$0.8 \pm 1.8$ (11)	$-0.5 \pm 2.1$ (7)

\* $p < 0.0055$  ANOVA F 4.449 Resultados expresados como  $X \pm ESM$

Los niveles de PTH a los 3 m PostTX correlacionaron con la DMO en L2-L4 ( $r = -0.62$ ;  $p < 0.0004$ ) y CF ( $r = -0.5$ ,  $p < 0.007$ ). Concluimos que la DMO se recupera a los 12 meses PostTx en L2-L4 pero no en CF, con cualquiera de los tratamientos instituidos. La combinación de pamidronato, ergocalciferol y calcio parece mantener la masa ósea lumbar atenuando la pérdida excesiva de los 3 primeros meses PostTx. Dicha pérdida podría estar mediada por PTH.

1999

#### TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO EN PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA: ESTUDIO PILOTO. A. Bagur, C. Mautalén, J. Findor, J. Sorda, J. Somoza, F. Solis. Sección Osteopatías Médicas y División Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

En estudios previos observamos que los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) tienen una disminución de su densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y esqueleto total y pueden sufrir fracturas. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto del Pamidronato oral (P) en la prevención de la osteodistrofia hepática en pacientes con CBP. Se estudiaron 16 pacientes durante 2 años. La DMO (Lunar DPX-L) fue medida en L2-L4, esqueleto total y las áreas que lo componen en pacientes con CBP diagnosticada por punción biopsia hepática. La edad de la población ( $X \pm 1 DS$ ) fue  $54 \pm 9$  años (rango 38 a 72 años), peso  $63 \pm 14$  kg, y talla  $157 \pm 5$  cm. los pacientes fueron randomizados en 2 grupos: Grupo I: 9 pacientes recibieron Pamidronato 200mg/día, calcio (Ca) 1g/día y vitamina D (D) 30000UI/semana y el Grupo II: 9 pacientes recibieron Ca y D. Diecisiete pacientes concluyeron los 2 años de tratamiento (7 con P+Ca+D y 9 con Ca+D), de los cuales 15 eran mujeres y 1 hombre. El Z score basal de L2-L4 fue -1.8 en el Grupo I y -1.2 en el Grupo II, en el esqueleto total fue -1.6 en el Grupo I y -0.9 en el Grupo II. En la tabla siguiente se encuentran los porcentajes de cambio en L2-L4 y esqueleto total durante los 2 años de tratamiento:

	L2-L4 12 meses	L2-L4 24 meses	Esq. Total 12 meses	Esq. Total 24 meses
	(%)	(%)	(%)	(%)
Grupo I	+3.8**	+3.7*	+1.8	+1.2

Grupo II	+1.4	-0.5	-0.1	-1.1
----------	------	------	------	------

\*p 0.09(NS)      \*\*p<0.02 versus basal

Los porcentajes de cambio de las áreas del esqueleto total fueron los siguientes: Grupo I: columna +5.4, pelvis +1.4, piernas +1.1, brazos -0.7. Grupo II: columna -3.3, pelvis +0.1, piernas -0.9 y brazos -7.8. Conclusiones: 1) El tratamiento con Pamidronato aumentó la DMO en la población con CBP. 2) La respuesta fue significativamente mayor en el hueso trabecular (L2-L4) y columna dentro del esqueleto total) con respecto al hueso cortical. 3) El tratamiento con Ca+D no evitó una tendencia un leve descenso de la DMO 4) Estudios futuros con mayor número de pacientes serían necesarios para confirmar estos resultados.

COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO ENDOVENOSO Y ALENDRONATO POR VIA ORAL EN OSTEOPOROSIS. J. Farsi, A.M. Galich, R. Guelman, L. Plantalech. Servicio de Endocrinología. Sección de Osteología. Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad del pamidronato (PAMI) administrado por vía endovenosa, con el alendronato (ALE) por vía oral en el tratamiento de la OP. **POBLACIÓN:** Se evaluaron retrospectivamente 57 mujeres menopáusicas con diagnóstico de OP. x edad 67 años. x menopausia: 46 años. Veintisiete recibieron tratamiento con PAMI 30 a 45 mg cada 3 meses (G I), y 30 recibieron tratamiento con ALE 10 mg vía oral (G II). **Métodos:** Se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) por DEXA (LUNAR) en caquis lumbar (RL), cuello femoral (CF) y trocánter (T) basalmente y al año. Se dosó calcemia, calciuri 24 hs, creatinina, creatininuria 24 hs y FAL total. Se subdividió a las pacientes en alto recambio, tomando a aquellas con índice calciuria/creatininuria mayor a 250 y con relación FAL7FAL máxima normal superior a 0.66 (alta remodelación 11 del GI y 14 del GII, remodelación normal baja 16 pacientes en ambos grupos). Se subdividió a la población según la DMO en superior o inferior al nivel de fractura en las distintas áreas (.900 g/cm<sup>2</sup> en RL, .600 g/cm<sup>2</sup> en CF y .650 g/cm<sup>2</sup> en T). Se consideró respondedora al tratamiento a toda paciente con un aumento mayor al 2% de la DMO en RL. **Resultados:** Se observó un aumento de la DMO en GI y GII, aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla).

	n	PAMIDRONATO			ALENDRONATO			P PAMI / ALE
		Basal PAMI / ALE g/cm <sup>2</sup> (sd)	1 año g/cm <sup>2</sup> (sd)	Δ (sd)	Basal g/cm <sup>2</sup> (sd)	1 año g/cm <sup>2</sup> (sd)	Δ (sd)	
RL	27/30	.839,3 (106,7)	.853,5 (98,1)	1,9 (4,8)	.840 (135,9)	.874 (141,7)	4,1 (7,3)	0,09
CF	27/30	.686,5 (105,4)	.703,5 (87,8)	4,6 (9)	.681,2 (89,4)	.717,6 (105,2)	2,9 (6,3)	0,25
T	27/30	.631,5 (91,5)	.654,9 (103,2)	3,6 (6,3)	.620,7 (114,5)	.674,4 (114,8)	2,9 (7,6)	0,38
RL	16/21	.779 (70)	.804 (76,4)	3,2 (4,4)	.774 (101,3)	.813,8 (112,9)	5 (8,1)	0,12
<900								
RL	8/9	.960 (44,9)	.952 (50,4)	-0,7 (4,7)	.994,2 (56,5)	1016,7 (92,9)	2 (4,9)	0,25
>900								
CF	3/1	.536,6 (55,7)	.621 (41,5)	16,9 (15,7)	-	-	-	-
<600								
CF	15/27	.713,5 (81,9)	.721,2 (85,5)	1,9 (4,4)	.697,8 (75,6)	.738,3 (87,7)	3,1 (6,6)	0,5
>600								
RL(Alt a remod )	11/14	.829 (133,7)	.841 (143,7)	1,8 (5,1)	.818 (140,9)	.868,5 (125,4)	6,4 (6,6)	0,03
CF(alt a remod )	11/14	.700 (91,5)	.719 (91,5)	5,3 (12,5)	.689,3 (59,5)	.724,3 (51,1)	4,75 (6,3)	0,43

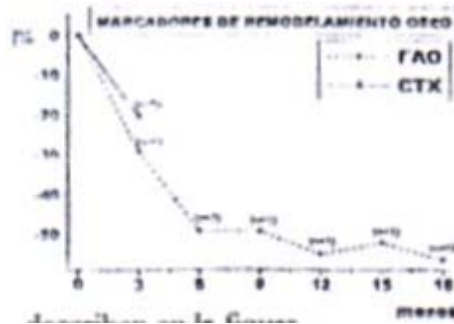
Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, cuando se consideraron solo a aquellas pacientes con tratamientos previos (RL p=0.37, CF p=0.16, T p=0.21). Cuando se las subdividió según el umbral de fractura, no se hallaron diferencias entre ambos grupos (ver tabla). Las pacientes con alta remodelación en tratamiento con ALE presentaron mejor respuesta en RL con respecto a PAMI sin diferencias en el resto de las áreas evaluadas (ver tabla). Las pacientes con remodelación normal o baja presentaron similar respuesta en ambos grupos (R p=0.45, CF p=0.18, T p=0.4). Tomando en cuenta la DMO en RL, 12/25 pacientes del GI y 19/30 del GII fueron respondedoras. Conclusiones: El uso de PAMI endovenoso y ALE vía oral aportó similar respuesta en mujeres menopáusicas con diagnóstico de OP. En las pacientes con alta remodelación se observó mayor aumento de la DMO con ALE, probablemente porque la mayoría de éstas no habían recibido tratamientos previos. Se necesitarán estudios prospectivos para confirmar esta observación.

2000

EL PAMIDRONATO ENDOVENOSO AUMENTA LA DENSIDAD MINERAL OSEA Y REDUCE LOS INDICES DE REMODELAMIENTO OSEO EN LA DISPLASIA FIBROSA. M.S. Parisi, M.B. Oliveri, C. Gómez Acotto, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires. Argentina.

La administración de bisfosfonatos parece ser beneficiosa en los pacientes con Displasia Fibrosa (DF), los cuales carecían de tratamiento hasta hace pocos años. El objetivo de este estudio fue evaluar la administración de Pamidronato endovenoso (APDev) en pacientes con DF. Fueron seleccionados 11 pacientes, 9 mujeres y 2

hombres, sobre un total de 21 con diagnóstico de DF. Edad promedio 33 años, (rango: 13-79). Tratamiento: APDev 601 mg/d durante 3 días cada 6 meses, 1 g/d de calcio oral y 800-1000 UI/d de vitamina D. Se estudiaron los índices bioquímicos del metabolismo óseo y mineral. Sólo variaron la fosfatasa alcalina ósea sérica (FAO) y el cross-laps urinario (CTX). La DMO fue medida por DEXA (Lunar Expert) en esqueleto total (ET) y suregiones. En los pacientes con localizaciones no simétricas de la enfermedad, se calculó el porcentaje de diferencia de DMO entre las áreas afectadas (*aDF*) y su lado contralateral sano (C), considerando este último como el 100%. Se obtuvieron los siguientes resultados: La DMO del ET se encontró dentro del rango normal, excepto en una paciente posmenopáusica. Al inicio del tratamiento la diferencia promedio entre *aDF* y C fue -10.9% (rango: -37.5 a 14.4). El seguimiento mostró un incremento entre 1.2% y 3.4% de la DMO del ET mientras que la DMO de las *aDF* se incrementó entre un 6.3% y 9.5%. El efecto del tratamiento sobre los marcadores de remodelamiento óseo se describen en la figura. Conclusiones: 1) El APDev disminuyó rápidamente los marcadores de remodelamiento +oseo y aumentó la DMO de las áreas afectadas en pacientes con DF. 2) Los resultados sugieren que el dopaje de los marcadores de remodelamiento óseo y especialmente la DMO selectiva de las áreas afectadas son útiles para evaluar la eficacia en el tratamiento de la DF con Pamidronato endovenoso.



**EFICACIA DEL PAMIDRONATO ENDOVENOSO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS.** A. Safenraiter, M. Parisi, A. Bagur, E. Vega, D. González, B. Oliveri, S. Di Gregorio, C. Gómez Acotto, C. Mautalén. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Buenos Aires, Argentina.

Los bifosfonatos orales aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y previenen las fracturas en pacientes con osteoporosis. El pamidronato (APD) endovenoso es una alternativa en aquellos pacientes con intolerancia digestiva. Pero existen controversias acerca de su efectividad para el tratamiento de la osteoporosis. El objetivo del estudio fue evaluar retrospectivamente el efecto del APD c.v. sobre la DMO de columna lumbar y cuello femoral en pacientes con osteoporosis y osteopenia durante un año de tratamiento. Se realizaron las historias clínicas de 59 pacientes (56 mujeres y 3 hombres), la edad media  $\pm$  SD en las mujeres fue  $66 \pm 23$  años y en hombres  $65 \pm 5.5$  años, el promedio de edad de menopausia fue de  $47 \pm 18$  años ( $X \pm SD$ ). Se realizó medición de DMO por DEXA antes y al año del inicio del tratamiento. 24 pacientes (40%) tenían osteoporosis con fracturas y 35 (60%) presentaban osteopenia marcada. Recibieron tratamiento previo con bifosfonatos por vía oral 47 pacientes (80%), refiriendo intolerancia digestiva 28 pacientes (47%). Se realizaron infusiones de APD c.v. cada de 3 meses en dosis de 30 mg en 53 pacientes, 45 mg en 4 pacientes y 60 mg en 2 pacientes. Los resultados del tratamiento se expresaron en porcentaje de cambio de la DMO. Al momento de este resumen 10 pacientes cumplieron un año de tratamiento evidenciado a nivel de columna lumbar un aumento de la DMO de 0.44% y en cuello femoral una ganancia del 2.3%. Tres pacientes no respondieron al tratamiento en ningún sitio. Los siete pacientes restantes incrementaron su DMO en al menos un sitio constatándose en columna lumbar un aumento del 4.1% y en cuello femoral 3.6%. Ningún paciente presentó efectos colaterales severos. Al momento de la presentación se tendrá el resultado de la evaluación de un total de 28 pacientes. Conclusiones: 1) El pamidronato endovenoso es una alternativa terapéutica en pacientes con intolerancia digestiva a bifosfonatos orales. 2) La dosis de 30 mg cada 3 meses parecería ser efectiva. 3) El número de no respondedores fue más elevado que el observado con el tratamiento oral.

**UNA POSIBILIDAD TERAPÉUTICA PARA LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.** R. Palermo, A.M. Menéndez, R. Valverde, D. Palombo, E. Nieto Moreno, B. Oliveri. Htal. Materno-Infantil de San Isidro (Pcia. de Buenos Aires). Sección Osteopatías Médicas del Htal. de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria producida por déficit cuali y cuantitativo de la síntesis del colágeno cuya severidad varía ampliamente. Se caracteriza por fragilidad ósea y deformidades esqueléticas progresivas con mala respuesta a los tratamientos médicos utilizados hasta el presente. Caso clínico: Niña con diagnóstico prenatal presuntivo de OI, nacida por cesárea electiva a las 38 semanas de gestación con 2200 gramos de peso, puntaje de Apgar 7/9 y buena adaptación extrauterina. Presentaba deformidades de los 4 miembros, fracturas múltiples en distintas etapas de evolución en costillas y huesos largos, con cortical débil y disminución de la densidad ósea, escleróticas azules y llanto continuo. Se indicaron analgésicos y cuidados especiales para evitar nuevas fracturas. A los 21 días de vida se inició la administración cíclica endovenosa de pamidronato disódico (infusión lenta en dosis crecientes durante 3 días totalizando 1,25 mg/kg, ciclos bimestrales) con buena tolerancia, presentando luego de las 48 hs. movilización espontánea de miembros y menos llanto, lo que permitió suspender los analgésicos. Se agregó suplemento, de vitamina D y calcio. Luego del 2do. ciclo de pamidronato (4 meses de vida), los estudios Rx mostraron franca mejoría sin aparición de nuevas

fracturas, tendencia a enderezamiento del eje longitudinal de los miembros, disminución de la periostitis, aumento de la densidad ósea y cuerpos vertebrales conservados, Conclusiones: Hasta donde conocíamos, el tratamiento médico de la OI era inefectivo. El pamidronato, potente inhibidor de la resorción ósea, se ha utilizado con éxito en adultos con trastornos óseos tales como osteoporosis y osteólisis malignas y existe cierta experiencia en pacientes pediátricos. Sin embargo, hay pocos casos publicados de uso en recién nacidos hasta la fecha. Los potenciales efectos adversos (cuadro pseudogripal luego de la 1ra. dosis) no fueron observados en nuestra paciente. Los resultados obtenidos, si bien son de corta data, son alentadores y abren una luz de esperanza en el tratamiento de esta patología tan invalidante.

**AUMENTO DE MASA ÓSEA Y DISMINUCIÓN DE FRACTURAS EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON PAMIDRONATO ORAL (APD).** A. Álvarez, C. Tau, C. Mautalén. Lab. Metabolismo Cálculo, Endocrinología, Hosp. de Pediatría Garrahan, y Sección Osteopatías Médicas, Hosp. de Clínicas. Buenos Aires, Argentina

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea severa y frecuentes fracturas. Actualmente, el tratamiento de elección es pamidronato endovenoso cíclico. El objetivo (le ente estudio fue analizar el efecto de 1 año APD en 19 niños (9F, 10M) con OI tipo I (n = 10), tipo III (n = 4) y tipo IV (n = 5), edad (X±SEMI): 7.3±0.8 (rango: 1.6 a 14.6 años). Cada niño recibió pamidronato oral (provisto gentilmente por Laboratorios Gador) en ayunas a la dosis de 4.99±0.4 mg/kg/día, calcio 0.25-1 gr. y vitamina D 400 UI/d. Se midió la Talla y se realizaron análisis de sangre y orina y Rx de ambas rodillas. La Densidad Mineral Ósea Lumbar L1-L4 (DMO) se midió con DEXA. El Z-Score de la Talla aumentó pero no significativamente: -3.3±0.28 vs. -3.08±0.64 (rango: -0.07 a -9.16). La DMO (0.32±0.03 vs. 0.41±0.03 gr/cm<sup>2</sup>, p<0.02) y el Z-Score DMO aumentaron significativamente después de 1 año de APD (-4.36±1.24 vs. -3.53 ±1.0, p<0.02). El aumento de DMO fue de 28±4 % (rango 4 a 53). El aumento también fue significativo a los 6 meses en OI tipos I (-3.53±0.28 a -2.7±0.19, p<0.02, n= 10) y IV (-5.0±0.3 a 3.98±0.5, p<0.05, n = 5). Las fracturas disminuyeron significativamente (1.8±0.33 a 1.0±0.4 por año), 9 niños no tuvieron fracturas durante el tratamiento. El aumento de masa ósea estuvo positivamente correlacionado con la frecuencia de fracturas (r = 0.63, p<0.009), e inversamente con el Z-Score DMO antes del tratamiento (r = 0.72, p<0.002). Las radiografías mostraron las características clínicas de escleriosis metafisarias. El APD fue bien tolerado, ningún paciente debió suspender tratamiento por efectos secundarios. En Resumen. Un año de pamidronato oral mejoró la masa ósea en niños con OI, con una significativa disminución del número de fracturas y mejor calidad de vida. Como el pamidronato oral evita el trauma de las inyecciones e internación, futuros estudios establecerán si es tan efectivo como el pamidronato endovenoso.

**ANÁLISIS DENSITOMÉTRICO POR UMBRALES EN LOS HUESOS MAXILARES DE DOS PACIENTES DESDENTADAS TRATADAS CON PAMIDRONATO ORAL.** V. Montangero, E.J.A. Roldán, O. Viviano, R. Capiglióni. Univ. Católica Argentina, pQCT-BioCiencia. Buenos Aires, Argentina.

Las personas con osteopatías metabólicas tienden a perder más dientes que los controles normales. A su vez, la falta de dientes promueve la remoción de hueso por desuso. Estos sitios osteopénicos probablemente se sobre-estresen ante la aplicación de prótesis o implantes dentales. Por ello se desea el diagnóstico y prevención de la pérdida ósea maxilar. Se presentan dos pacientes desdentadas que comenzaron a recibir pamidronato por su osteoporosis y que accedieron al control densitométrico maxilar. Casuística. El 1er caso, una mujer PM de 57 años y 4.5 años de menopausia. Sólo conserva sus dientes # 42, 31 y 32 y utiliza prótesis en ambos maxilares con movilidad progresiva en el superior. Radiográficamente presentaba signos de reducción mandibular y rarefacción difusa medular. Con pQCT (XCT 3000D) se estudió la DMO volumétrica en dos secciones axiales en posiciones estándar. La radiación (10mrem) y CV (1-2% cortical; 2-3.5% trabecular). Las imágenes de mandíbula (Md) y maxilar (Mx) superior fueron sub-divididas en laterales. Luego se separó el tejido cortical del trabecular. Se calcularon las áreas identificadas por umbrales de 100mg de rango, ajustadas a 100mm<sup>2</sup>. Se estudió antes y después de 25 semanas de recibir pamidronato. La densidad total de la Md varió en 3,4%, (de 569,8 a 550,4mg/cm<sup>3</sup>). La sección trabecular total mostró cambios no significativos dentro del rango de CV. En cambio la sección cortical cayó en un -4,8mm<sup>2</sup> del lado derecho. El análisis por umbrales mostró que las pérdidas ocurrían en los sitios de menor densidad (subcortical). En el trabecular se observó pérdida en las áreas menos densas con aumentos en las de mayor densidad. En el Mx superior se detectó una disminución de las áreas más densas y aumento de las más osteopénicas sin variaciones en su conjunto. El 2do. Caso es una mujer PM de 60 años y 21 de menopausia. Usa prótesis dentales completas sobre ambos Mx con desadaptación progresiva en el inferior. Fue seguida del mismo modo que el 1er caso. Luego del pamidronato, pérdidas importantes del cortical y trabecular se notaron en el Mx izquierdo. El análisis de umbrales reveló que la pérdida se correspondía con los sitios de muy baja densidad escasamente compensada por ganancias en los sitios de alta densidad. Se interpreta que el pamidronato puede favorecer los sitios expuestos a estrés biomecánico y que no interfiere con la remoción de los sitios incompetentes. Estos cambios internos pueden explicar grandes mejoras en la resistencia del hueso a pesar de una escasa variación en la masa total.

2001

**EFFECTO DEL PAMIDRONATO EV SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS.** M.S. Parisi, A. Bagur, D. González, S. Di Gregorio, C. Gómez Acotto, E. Vega, M.B. Oliveri. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA, Argentina.

La efectividad del tratamiento de la osteoporosis con pamidronato endovenoso (APD ev) es aún tema de controversia. El objetivo del presente trabajo fue evaluar retrospectivamente el efecto de un año de tratamiento con APD ev, sobre la DMO de la columna lumbar(CL) y cuello femoral (CF), en pacientes con osteopenia y osteoporosis. Se revisaron las historias clínicas de 41 mujeres, posmenopáusicas, con una edad de 64±8 (X±DS).



Dieciocho pacientes (44%) habían sufrido al menos una fractura osteoporótica y 23 (56%) tenían disminución de la DMO. 32/41 pacientes (78%) recibieron tratamiento previo con bifosfonatos orales, de las cuales el 53% refirió intolerancia digestiva a los mismos. El APD fue administrado por vía endovenosa lenta cada tres meses en dosis de 30mg y suplementos de calcio oral en dosis de  $900 \pm 200 \text{mg/d}$  y vitamina D  $2400 \pm 400 \text{UI/d}$ . Se realizó la medición de la DMO de CL y CF por DEXA basal y al año de tratamiento. Al año de tratamiento la variación promedio de la DMO fue de +2.5% en CL y +2.4% en CF. Considerando significativo un cambio mayor al 2%, se observó que el 85% de los pacientes incrementaron la DMO en al menos una de las áreas estudiadas. Dentro de este grupo, 8 pacientes tuvieron una disminución de la DMO en la otra región estudiada. El 15% de los pacientes no respondió al tratamiento, en 2 de ellas la DMO disminuyó en ambas áreas y en 4 la DMO disminuyó en una de las áreas y no se modificó en la otra; todas recibieron tratamiento previo con bifosfonatos orales. En las 9 pacientes de no recibieron bifosfonatos orales la DMO aumentó un promedio de 6.2% en CL y 1.4% en CF. Cuatro mujeres refirieron efectos adversos leves luego de la primera infusión: fiebre moderada, mialgias y/o artralgiás, de corta duración. Una paciente sufrió una fractura de muñeca y otra una fractura vertebral. El APD ev produjo un aumento de la DMO tanto en CL como en CF, sin embargo el 15% de las pacientes no respondió al tratamiento. A su vez en las pacientes sin tratamiento previo con bifosfonatos este aumento fue mayor. Estos resultados sugieren en primer lugar que el APD ev es una opción terapéutica en pacientes con intolerancia digestiva a los bifosfonatos orales, y también que la dosis administrada quizás haya sido insuficiente en el caso de los pacientes no respondedores.

USO DEL PAMIDRONATO IV EN EL SARCOMA PAGET. Z. Man, R. Fiasche. TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

La sarcomatización de un hueso afectado por Osteitis de Paget (OP) es su complicación más temida. El promedio de vida una vez realizado el diagnóstico no supera el año y no existe protocolizado ningún tratamiento. Presentamos el caso de una mujer de 68 años con OP en fémur derecho, diagnosticado radiológicamente (Rx) luego de una caída. Se solicitó el laboratorio habitual, otras placas Rx y se la citó en 20 días para iniciar tratamiento. En ese lapso las molestias atribuidas a la caída se habían constituido en dolor franco y permanente, la pierna se hallaba edematizada y la Rx mostraba ruptura de la cortical en el área de la lesión pagética e invasión de partes blandas. Con Ca, P, Cr séricos y hemograma normales, GSV elevada y FAL incrementada 3 veces, iniciamos una infusión de 90 mg de APD IV. Se practicó limpieza quirúrgica reemplazando el hueso pagético con una prótesis no convencional. Luego de la cirugía, continuamos con las infusiones de 90 mg mensuales de APD, calcio y Vitamina D. A los 12 meses (m) se presentaron las primeras metástasis pulmonares, sin mostrar peoría del estado general. A los 18 m observamos un crecimiento local que obligó a otra limpieza quirúrgica. Continuamos con la misma medicación hasta completar 24 m en que la paciente entró en un deterioro de la conciencia y falleció al mes. En nuestra casuística de 5 casos, 4 fallecieron antes de los 8 m (rango 3-10 m), en mal estado general y sin poder tener la recidiva local ni las metástasis pulmonares. Consideramos que el APD IV en dosis de 90 mg/ni durante toda la evolución de la enfermedad contribuyó a mejorar la calidad de vida de la paciente.

UTILIZACIÓN DEL PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN LA LESIÓN ÓSEA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER. Z. Man, N.A. Chamoles, A. Copquin, J. Roel, J. Falcón. TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

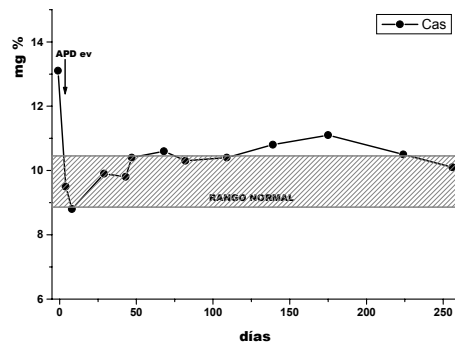
La forma ósea pura de la Enfermedad de Gaucher es muy poco frecuente y su tratamiento aún no está pautado claramente. A un varón de 32 años, 10 años atrás se le efectuó el diagnóstico de osteoporosis idiopática luego de una fractura de cuello femoral derecho causada por un trauma mínimo. Recibió tratamiento con pamidronato (APD) oral (300 mg/d) y luego con alendronato 10 mg/d con pocos cambios en la DMO. Hace dos años, ante una crisis de dolor óseo severo y con el hallazgo por RMN de una lesión lítica en fémur izquierdo, se trató con 90 mg de APD IV y altas dosis de morfina. Una biopsia reveló Enfermedad de Gaucher, certificándose la existencia de esta patología con la determinación sérica de quitotriosidasa  $70,0 \text{ mU/ml}$  (v n 0.05 a 1) y descenso de la beta glucosidasa en leucocitos sanguíneos. El genotipo fue N370S/N370S, que corresponde a un heterocigota para el gen mutante con bajo nivel enzimático, siendo el único miembro de su familia que la padece. Recibió tratamiento con alglucerasa (CEREDASE) (enzima extraída de placenta humana) un año y luego con imiglucerasa (CEREUME) (enzima recombinante) cada 15 días ( $60 \text{ U/kg} = 500 \text{ U}$ ). Por intolerancia digestiva al alendronato se decidió administrar APD IV 60 mg en forma trimestral. La DMO se incrementó al año de tratamiento (3% en columna y 5% en cadera), siendo lo más relevante la ausencia de nueva crisis de dolor óseo. Conclusión: Consideramos que el APD IV cada 3 meses constituye una alternativa válida en la E. De Gaucher con compromiso óseo.

2002

TRATAMIENTO, CON DOSIS UNICA DE PAMIDRONATO EV, DE LA HIPERCALCEMIA EN EL SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN. S.R. Mastaglia, M.B. Oliveri, M.L. Pardo Argerich, J.C. Gravano. Sección de Osteopatías Médicas, Servicio de Pediatría, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El Síndrome de William- Beuren (SWB) es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se caracteriza por: estenosis aórtica, retardo mental, fascies característica ( cara de duende) y alteración del metabolismo mineral ( hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis). Existe controversia sobre el mecanismo de producción de la hipercalcemia y el tratamiento de esta enfermedad ( administración crónica de corticoides asociado a una baja ingesta de calcio y vitamina D). Se presenta el caso de un paciente sexo masculino de 14 meses de vida con fenotipo de SWB, internado por astenia, deshidratación, retraso neurológico, y desnutrición. En el laboratorio de ingreso se detectó hipercalcemia (Cas  $13,1 \text{ mg/dl}$  (vn  $8,9-10,4 \text{mg/dl}$ )), e hipercalciuria (Cau/Cru  $0,80 \text{ g/g}$  (vn  $<0,21 \text{g/g}$ )). Por ecografía se diagnosticó nefrocalcinosis. Se le administró hidratación parenteral y una dosis única de pamidronato endovenoso de  $1 \text{mg/Kg/día}$ . El valor menor de calcio ( Cas  $8,8 \text{mg/dl}$ ) se registró a la semana de haber recibido la infusión de pamidronato. Se indicó una dieta con bajo contenido de calcio (  $100-400 \text{mg/día}$ ) y exenta de vitamina D, que el paciente no cumplió. A pesar del incumplimiento de la dieta indicada al paciente, durante el período de seguimiento, los valores de calcemia (figura 1) y calciuria oscilaron alrededor de los

niveles superiores del valor de referencia. A los 250 días post infusión ambos valores fueron normales. Conclusión El pamidronato es una alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipercalcemia e hipercalcemia del SWB, debiendo estar asociado a una dieta con bajo contenido de calcio y vitamina D.



ACCION DE LOS BISFOSFONATOS SOBRE LAS REABSORCIONES DENTARIAS. A PROPOSITO DE UN CASO EVALUADO POR SPECT. V. Montangero, C. Alak, C. Escala. Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), Buenos Aires, Argentina.

En un grupo limitado de pacientes con resorciones dentarias hemos observado que la administración de pamidronato oral reduce la progresión de la enfermedad y permite conservar la pieza dentaria. (Montangero y col, Osteología 2000, 3: 276). Estos estudio se efectuaron con seguimientos radiológicos que no permiten cuantificar la dimensión de los efectos terapéuticos. Describimos aquí un paciente evaluado con una técnica cuantitativa. Se trata de un joven sin patología musculo-esquelética, que sin embargo presenta rarefacción radiológica en ambos maxilares y signos de reabsorción dentaria. No teniendo contraindicaciones específicas para recibir bisfosfonatos se decide iniciar un tratamiento a efectos de verificar si la medicación puede detener el proceso catabólico en marcha. El paciente es medicado con pamidronato disódico en dosis de 2 cápsulas por día, durante solo 30 días. Antes y después del tratamiento es estudiado mediante cámara gamma (SPECT) utilizando un trazador inyectable  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, 740mBq, IV (20mCi). La actividad exacta suministrada se determina al cuantificar la jeringa llena y luego vacía). El sistema de evaluación permite acceder a imágenes desde el primer minuto (tiempo de perfusión) e imágenes estáticas posteriores (tiempo de vascularización). A las 3 horas post-dosis se determina la captación tardía en ambos huesos maxilares, seleccionando áreas de interés apropiadas. A los 30 días se repite el procedimiento y comparan los resultados. Se observa que la actividad concentrada en los maxilares varía en un -17,4%, de 238,8 a 197,3 cuentas/pixel, siendo la observación compatible con el efecto esperado ante la medicación. Este hallazgo permite sugerir que el pamidronato oral puede atenuar sitios de intensa actividad resorptiva en los maxilares, tan solo luego de pocas semanas de tratamiento, según se cuantifica por SPECT. La idea merece su confirmación clínica formal.

EVALUACION DENSITOMETRICA DE LOS EFECTOS DEL PAMIDRONATO ORAL SOBRE EL HUESO MAXILAR DE PACIENTES CON PERIODONCIOPATIAS. V. Montangero, R. Capiglioni, E.J.A. Roldán. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), y Departamento de Farmacología Clínica, Gador SA, Buenos Aires, Argentina.

Los bisfosfonatos son compuestos utilizados en diversas osteopatías médicas como la osteoporosis. Sus efectos, sin embargo han sido cuantificado en un limitado número de sitios esqueléticos. La evaluación de los huesos maxilares es de creciente interés por su particular patología regional, su relación con piezas mecánicas duras, los dientes, y por tener la mayor tasa de recambio metabólico entre todos los huesos del cuerpo humano. La disponibilidad de una técnica densitométrica cuantitativa, el sistema pQCT, permite el acceso al sitio específico de interés. Aquí se comunican los resultados preliminares del tratamiento a mediano plazo de pacientes postadores de periodonciopatías que recibieron pamidronato, un bisfosfonato de amplio margen de seguridad clínica. Se incluyeron a 16 pacientes adultos, con dentadura completa en los sitios de evaluación; de los cuales ya 6 completaron su control pos-tratamiento. El diagnóstico fue clínico y se comprobaron defectos óseos peridentales por radiología. Los pacientes fueron sometidos a raspaje, curetaje y colgajos, seguidos por la prescripción de 200mg/día de pamidronato, per os (Aminomux®) durante un período de 11-13 meses. Antes y después del tratamiento se efectuaron estudio radiológicos y de densitometría maxilar por pQCT (XCT 3000-D, Stratec. Pforzheim), un sistema de baja radiación y de 1% CV en hueso cortical y 3,5% en sitios medulares (Capiglioni R y col, 1997). Los controles clínicos demostraron la ausencia de nuevas infecciones durante ese lapso de observación. Las radiografías periapicales no mostraron cambios aparentes. En cambio la densitometría cortical (corteza externa anterior del maxilar superior), de promedio  $572,9 \pm 64,1 \text{ mg/cm}^3$  (osteopenia) varía a  $588,8 \pm 39,5$  (+1,1%; p: n.s.), y una zona medular subyacente de  $240,8 \pm 21,6 \text{ mg/cm}^3$  (tejido tipo III/IV) varía a  $242,7 \pm 14,6$  postratamiento (+1,0%; p: n.s.). La preservación de la masa ósea regional en estas condiciones se considera un hallazgo positivo y justifica la ampliación del ensayo. Estudios más acabados, con pQCT, permitirán dilucidar si los efectos de pamidronato se producen sobre el tejido de mayor o de menor densidad mineral dentro del sitio estudiado, aspecto que tiene una relevancia clínica diferente. La medicación fue bien tolerada.

INCORPORACIÓN IN VIVO DE BISFOSFONATO MARCADO A TEJIDOS DUROS DENTALES. V. Montangero, C. Alak, E.J.A. Roldán, O. De Grossi. Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), Departamento de Farmacología Clínica, Gador SA, Buenos Aires, Argentina

Es una característica elemental de los bisfosfonatos adsorberse a los cristales de hidroxiapatita expuestos en las superficies endosteales activas de los huesos. Otros tejidos duros como el esmalte o la raíz de los dientes ha sido afectada por dosis tóxicas de bisfosfonatos, en tratamiento crónico. Sin embargo la presencia de estos compuestos no ha sido descripta mediante modelos clínicos de investigación. Para ello se estudiaron a dos pacientes adultos, sin enfermedades metabólicas de los huesos y que nos estaban recibiendo medicación osteotrópica alguna. Ambos individuos tenían indicado exodoncias y el estudio centellográfico por causas maxilares y se aprovechó para analizar la presencia de un bisfosfonato marcado, tanto en la raíz como en la corona (esmalte) de 8 piezas dentales. Se inyectó una dosis habitual, 740 mBq o 20mCi de <sup>99m</sup>Tc MDP (metileno-difosfonato). Se efectuó la exodoncia en un consultorio odontológico anexo y en cada caso se realizó un lavado cuidadoso de las piezas blanco. Posteriormente se seccionó la raíz de la corona, se determinó el peso de cada pieza y se midió la actividad presente mediante un detector tipo *well-counter* conectado a un espectrómetro. Estos resultados preliminares se expresaron en % de la dosis suministrada/g de tejido analizado. La tabla muestra las cifras promedio y el ES de cada tipo de pieza.

Tejido blanco	Cuentas promedio x 10 <sup>-3</sup>	Cuentas ES x 10 <sup>-3</sup>
Raíz	4,193	±0,272
Corona (esmalte)	1,609	±0,771

El tejido radicular mostró una concentración de 2.6 veces superior a la del esmalte ( $p < 0.05$ ; t test para grupos apareados). El tejido radicular tiene actividad metabólica a diferencia del esmalte que carece de sustancias orgánicas renovables, por lo que se presume que la diferencia corresponde a un proceso activo de incorporación metabólica en la raíz, mientras que puede atribuirse a una simple adherencia (adsorción) cristalina en el esmalte.

ELIMINACIÓN DE BISFOSFONATOS POR SALIVA. COMUNICACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS. V. Montangero, C. Alak, E.J.A. Roldán. Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Grupo de Osteología Maxilar (GOM-CNRO), Departamento de Farmacología Clínica, Gador SA, Buenos Aires, Argentina.

Los bisfosfonatos son compuestos de muy baja solubilidad, escasa biodisponibilidad y niveles sanguíneos difíciles de detectar. Por ese motivo se ignoran diversos aspectos de cinética clínica, por ejemplo su pasaje a compartimentos intermedios como son las glándulas salivales. En estudios toxicológicos, a dosis altas se ha verificado la producción de úlceras bucales de los que se discute si es un fenómeno atribuible a las concentraciones locales o las de una hipotética eliminación salival. A efectos de verificar si es posible la eliminación salival en humanos se determina la curva de eliminación salival mediante el uso de <sup>99m</sup>Tc-MDP un bisfosfonato de uso diagnóstico. En los tiempos de evaluación se trata de un trazador estable. Para esta observación preliminar se estudian a dos adultos voluntarios sanos, una mujer no fumadora y un varón fumador. Se les inyectó por vía IV in bolo (se elimina el factor local) 740 mBq = 20mCi de <sup>99m</sup>Tc-MDP. Luego se toman muestras de saliva en forma secuencial hasta los 30 minutos y se determinan las cuentas por mL de saliva recolectada (saliva mixta de glándulas parótidas, sublinguales y submaxilares). La actividad pico es inmediata, entre los 2 y 4 minutos post-inyección. Luego se verifica un descenso con una T<sub>1/2</sub> de 9 minutos en la mujer no fumadora y de 16 minutos en el varón fumador. Este presenta un pico de actividad algo menor. La actividad en ambos casos tiende a cero en un tiempo menor a la hora. La actividad en saliva es paralela a la depuración desde los vasos sanguíneos regionales (por imágenes de cámara gamma) y posterior predominio de captación por el hueso y finalmente se verifica la eliminación renal simple del trazador. Estos casos muestran que la eliminación salival de un compuesto con estructura bisfosfonato es posible, siendo hallado en saliva, minutos luego de una inyección IV. Sobre este aspecto se carecía de evidencias en la literatura. La presencia de niveles detectables sugiere que la distribución regional y la captación por parte de las glándulas salivales puede tener relevancia clínica.

2003

REABSORCIÓN ÓSEA MAXILAR PERIMPLANTE DENTAL EN UN PACIENTE TRATADO CON MEMBRANAS DE COLÁGENO Y BISFOSFONATOS. V. Montangero, C. Escala. Grupo de Osteología Maxilar (GOM), Buenos Aires

Se presenta un paciente, varón de 47 años de edad, sin factores de riesgo significativos para osteoporosis, terapia hormonal concomitante, ni antecedentes de otras osteopatías endócrino-metabólicas o hematopatías, portador de un implante dental, en el que se había desarrollado un proceso infeccioso periapical, localizado en un diente vecino al sitio del implante. Esta condición puede favorecer la osteopenia regional y arriesgar la estabilidad y funcionalidad del implante dental. Dado que el sitio de interés se encuentra ubicado en la cara palatina y que por medios radiográficos convencionales no puede ser evaluado, ni cuantificado el tamaño, ni el tipo de lesión ósea, se recurre al estudio por medio de tomografía cuantitativa maxilar por pQCT (sistema XCT 3000-D, Stratec- Pforzheim) para evaluarlo anatómico y densitométricamente. Se practicó un examen basal de la lesión y comparaciones con el estudio post quirúrgico. En el sitio afectado el procedimiento quirúrgico consistió en el relleno con membrana de colágeno (Membracel®, Laboratorios Celina, Buenos Aires) y medicación antiresortiva, vía bucal de bisfosfonatos (Aminomux®, Gador SA, Buenos Aires), a las dosis aprobadas para prevenir osteopenias. La aceptabilidad de la membrana y de la terapia antiresortiva fue óptima. Los resultados se observan en imágenes de los correspondientes scans tomográficos, que permiten apreciar el aumento de densidad sobre el foco óseo originado por el proceso infeccioso. La observación realizada en este paciente indica que el uso de combinaciones de membranas de relleno permitiría lograr rápida cicatrización y remineralización del foco osteopéxico, preservando la estabilidad del implante cercano. El bisfosfonato se utiliza con el propósito de evitar o

retardar la resorción reactiva del relleno hasta consolidar el proceso de formación ósea. Esta forma de uso combinado de membranas y antiresortivos debe ser, sin embargo, comprobada por los estudios clínicos formales.

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL ESPONTANEA Y EL METABOLISMO CALCICO DE RATAS.** M.F. García, H. Moreno, G. Chapo, H. Abranzón, E. Roldán, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas de Rosario. Gador SA Buenos Aires.

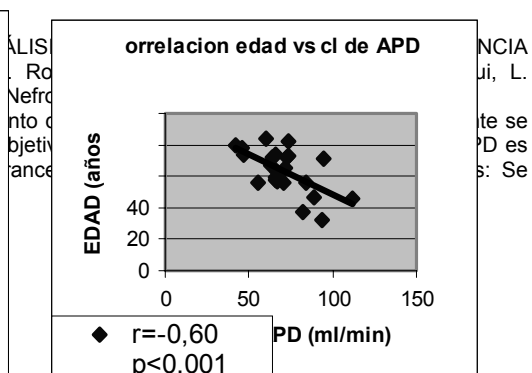
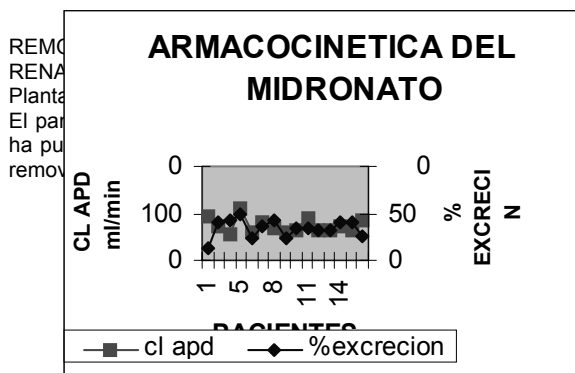
El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto del tratamiento con bisfosfonatos sobre el desarrollo de la enfermedad periodontal espontánea y el metabolismo del calcio de la rata. Ratas macho de línea IIM/FcM sublínea "m" de cinco semanas, alojadas en jaulas metabólicas, recibieron una dosis intraperitoneal semanal de olpadronato (O) o lidadronato (L) durante siete semanas (30 microgramos disueltos en 0.15 ml de solución fisiológica/100 g de peso vivo). Los controles (C) recibieron solvente. Al final del tratamiento los animales se sacrificaron y sus mandíbulas fueron procesadas para obtener las imágenes digitales de sus radiografías y posteriormente analizadas. Otros animales tratados de la misma forma fueron utilizados para estudiar el metabolismo del calcio mediante la técnica de Milhaud-Aubert. Los resultados se expresan como media de las variables  $\pm$  error standard.

Enfermedad periodontal. No se observaron diferencias significativas en el número de focos de reabsorción entre C:  $5.1 \pm 0.3$  y O:  $5.3 \pm 0.7$ . Los animales tratados con L exhibieron un número menor de focos ( $4.0 \pm 0.6$ ;  $P < 0.05$ ). La superficie de proyección del total de áreas de reabsorción en las ratas del grupo L:  $0.23 \pm 0.03 \text{ mm}^2$  fue significativamente inferior ( $P < 0.01$ ) a los C:  $0.5 \pm 0.07$  y O:  $0.5 \pm 0.06$ . Las áreas en reabsorción no mostraron diferencias significativas en su densidad mineral. La densidad mineral del hueso periodontal sin patología fue significativamente más alta en el grupo tratado con bisfosfonatos; L:  $6.16 \pm 2.9 \text{ mg/mm}^2$ ; O:  $3.69 \pm 0.27$ , que en C:  $2.74 \pm 0.26$ . La densidad de los hemimaxilares secos, medida aplicando el Principio de Arquímedes fue más elevada en los animales tratados con bisfosfonatos, aunque la variancia de los datos le restó significado estadístico; C:  $1.47 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$ , O:  $1.58 \pm 0.03$  y L:  $1.61 \pm 0.06$ . Metabolismo cálcico. El balance de calcio mejoró significativamente con L:  $22.1 \pm 0.6 \text{ mg/d}$ ,  $P > 0.048$  respecto de C:  $17.7 \pm 1.7$ . La excreción de calcio fecal endógeno se redujo a la mitad con ambos bisfosfonatos; C:  $6.8 \pm 0.29$ , O:  $3.7 \pm 1.2$ , L:  $3.7 \pm 0.4$ . La absorción de calcio no se afectó por el tratamiento. El compartimiento de intercambio "lento" de calcio (hueso-espacio extracelular) se redujo significativamente con ambos bisfosfonatos; C:  $53.0 \pm 0.6 \text{ mg Ca}$ , O:  $46.8 \pm 0.4$ ,  $p < 0.01$  y L:  $46.2 \pm 0.3$ ,  $P < 0.004$ . La tasa diaria de deposición de calcio en el esqueleto no fue afectada por el tratamiento. En cambio, la tasa de reabsorción fue afectada por el tratamiento; C:  $8.8 \pm 1.4 \text{ mg Ca/d}$ , O:  $4.6 \pm 0.3$ , L:  $5.2 \pm 1.7$ , aunque las diferencias no fueron significativas. En este modelo los dos bisfosfonatos redujeron la reabsorción ósea estimada por densitometría en el hueso periodontal y por el análisis del metabolismo del calcio en el esqueleto.

**TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO CÍCLICO ENDOVENOSO EN NIÑOS CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA: RESULTADOS DE 3 AÑOS DE TRATAMIENTO.** C. Tau C, C. Mautalen, O. Brunetto, V. Alvarez, M. Rubinstein. Metabolismo Cálcico, Endocrinología y Laboratorio Central, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Centro de Osteopatías Médicas y Endocrinología, Hospital P. Elizalde, Buenos Aires.

La Osteogenesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea, fracturas y deformación esquelética progresiva. El tratamiento con disfosfonatos mejora la calidad de vida de estos pacientes y disminuye las fracturas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de 3 años de tratamiento con pamidronato cíclico endovenoso (EV-APD, provisto por Gador) cada 1-4 meses de intervalo en ciclos de 3 días consecutivos. Se analizaron 20 niños (5F, 15M) con OI tipo I, n=8; OI tipo III, n=6 y OI tipo IV, n=6, edad ( $X \pm \text{SEM}$ ):  $6.9 \pm 1.2$  (0.42 a 19.7 años) luego de 2, y 9 pacientes (3F, 6M; OI tipo I: 2, tipo III: 4 y tipo IV: 3) luego de 3 años de EV-APD. La dosis fue:  $8.2 \pm 0.5 \text{ mg/kg/año}$  (rango 5.4-10.6). Los pacientes recibieron además Calcio 0.5 a 1 gr y Vitamina D 400-800 UI/día durante el tratamiento. Estos pacientes habían recibido previamente 1 año de pamidronato oral (O-APD). La Densidad Mineral Ósea Lumbar (DMO) fue medida con DEXA. Una Radiografía de rodillas fue realizada cada año. La DMO basal ( $0.31 \pm 0.03$ ) aumentó significativamente a  $0.42 \pm 0.03$ ,  $p < 0.02$  al 1° año (n=23),  $0.44 \pm 0.03$  al 2° año (n=20) y  $0.46 \pm 0.04 \text{ gr/cm}^2$  (n=9),  $p < 0.005$  al 3° año. El Z-Score BMD aumentó de basal  $-4.4 \pm 0.2$  a  $-3.0 \pm 0.2$  al 1° año,  $-2.6 \pm 0.3$  al 2° año y  $-2.4 \pm 0.4$  al 3° año,  $p < 0.005$ . Hubo aumento de DMO lumbar de  $39 \pm 6\%$  (rango 4 a 73%) al 1° año,  $14 \pm 2\%$  al 2° año y  $5\%$  al 3° año de EV-APD. Los pacientes mostraron un porcentaje de aumento de DMO de  $25 \pm 6\%$  durante el tratamiento previo con O-APD. Las fracturas, entre 0.9 a 8/ año antes de la terapia ( $3.1 \pm 0.6$ ), disminuyeron bruscamente con O-APD ( $1.2 \pm 0.3/\text{año}$ ,  $p < 0.02$ ) y continuaron disminuyendo con EV-APD ( $1.0 \pm 0.3/\text{año}$ , 1° año,  $0.9 \pm 0.2$  al 2° año, y  $0.2 \pm 0.1$  al 3° año,  $p < 0.0005$ ). El Z-Score DMO estuvo positivamente correlacionado con la talla después del 1°, 2° y 3° año de tratamiento (r: 0.68,  $p < 0.02$ , 0.73,  $p < 0.01$  y 0.68,  $p < 0.04$ , respectivamente). Las radiografías muestran líneas densas debajo del cartílago de crecimiento en la mayoría de los pacientes. Conclusión: Tres años de tratamiento cíclico con pamidronato endovenoso mejoró la masa ósea en niños con Osteogenesis Imperfecta con una disminución del número de fracturas y mejorando la calidad de vida. La masa ósea mostró un incremento continuo aún en los pacientes que habían aumentado previamente la densidad mineral ósea lumbar con APD oral.

2004



incluyeron 23 pacientes con IRCT en HD trisemanal. Previo al inicio de la sesión de HD se inyectó por el acceso vascular 1 mg de (APD) marcado con Tecnecio-99m mediante técnica de reducción del ion pertecnecio con cloruro estañoso. Se midió la dosis de radioactividad (cuentas) total del APD marcado previo a su infusión y de las muestras sanguíneas de la línea arterial y venosa del circuito extracorpóreo a las 2 horas del tratamiento; se cuantificó la radiactividad del total del dializado. Se calculó el CL APD según fórmula descripta (2) y el porcentaje de APD marcado extraído durante la HD. Para validar la técnica se realizó el clearance de urea en el estudio. La HD se efectuó con máquinas Fresenius 4008B. Se comparó el CL APD de este trabajo con el CL APD histórico realizado a testigos con función renal normal (3). Resultados: Los pacientes (12 varones y 11 mujeres), tenían una edad de  $61.7 \pm 13.9$  años. Se comprobó un clearance de urea de 167 ml/min que validó el procedimiento. El CL APD promedio fue  $69.3 \pm 16.6$  ml/min y la excreción promedio de APD en la sesión de diálisis,  $31.6 \pm 10.1\%$  (fig 1). El clearance y la excreción de APD son similares a la de los sujetos con función renal normal ( $69.3$  vs  $64.5$  ml/min y  $31.6$  vs  $32\%$  respectivamente). El CL APD correlacionó en forma inversa con la edad (fig.2).

Conclusiones: El APD

es removido durante la hemodiálisis. Su utilización en osteopatías vinculadas a la IRCT es segura. Se deberán adaptar las dosis terapéuticas según edad. La retención de APD depende de factores no vinculados a su clearance renal.

2005

**OSTEONECROSIS DE MAXILAR EN PACIENTE CON CANCER DE MAMA, METÁSTASIS OSEAS Y TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE PAMIDRONATO ENDOVENOSO.** M.P. Lozano, E. Rezzo, V. Ilera, M.J. Pozzo, H. Claus Hermsberg. Servicio de Endocrinología y Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital Alemán. Buenos Aires

Caso clínico de interés En los últimos dos años se han reportado en forma creciente casos de posible asociación entre osteonecrosis mandibular y/o maxilar y el uso de bifosfonatos (especialmente nitrogenados) Se trata en general de pacientes con enfermedades malignas avanzadas (principalmente mama y mieloma múltiple), que recibían además quimioterapia y corticoterapia. En todos los casos la anatomía patológica evidenció necrosis avascular, osteomielitis crónica y ausencia de metástasis Se presenta una paciente con las características previamente mencionadas. Descripción: mujer de 75 años, operada en el año 1991 por carcinoma de mama, con invasión cutánea y axila positiva (7/12), que evoluciona con metástasis óseas y necrosis de maxilar superior, falleciendo en febrero de 2005. A los 7 años del diagnóstico presentó metástasis óseas. Recibe tratamiento con quimioterapia y corticoterapia, con respuesta parcial. En el año 2000 comienza tratamiento con pamidronato endovenoso, 90 mg/mes, por 39 meses consecutivos. Ante la progresión de la enfermedad, se realiza radioterapia en columna dorsolumbar, sacroilíaca, y distintos ciclos de quimioterapia y corticoides. Desde el 2002 hasta deceso recibió tratamiento con metilprednisona, en dosis promedio de 8mg/día En 2001, la paciente es derivada, por indicación odontológica al servicio de cirugía maxilofacial. Se le practican extracciones de dos molares superiores, y debido a sus antecedentes neoplásicos se le realiza biopsia incisional de encía (de aspecto hipertrófica) y hueso subyacente. La anatomía patológica informa osteomielitis de maxilar y proceso inflamatorio crónico supurado extendido a partes blandas de cavidad oral. Ausencia de malignidad histológica. En los meses y años siguientes, evoluciona con cuadros sépticos locales, con progresiva exposición del hueso del maxilar superior, con procesos necróticos, secuestros óseos y focos de inflamación e infección crónica, y piezas dentarias sépticas. En operaciones sucesivas, se le extraen las piezas dentarias afectadas, realizándose secuestrectomías, toilettes y biopsias, que informan osteomielitis crónica.

## TERAPEUTICA: CALCITONINAS

[Volver a índice](#)

1985

**EFFECTO AGUDO DE LA CALCITONINA EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS.** D. González, G. Ghiringhelli, C. Mautalén. Unidad de Osteopatías Metabólicas. Sección Endocrinología. Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Se estudiaron 21 mujeres con osteoporosis primaria (edad promedio 68.2 años) quienes recibieron una inyección im. de 100 UI de Calcitonina (CT) de salmon a las 8 horas. Se tomaron muestras de sangre basal, a las 3 y 5 horas post-CT y se recolectó orina durante las 24 horas en períodos de 8 horas. Se observó una significativa caída de la excreción urinaria de hidroxiprolina total (HPT) en todos los períodos, pero el efecto máximo se observó entre las 8 y 16 horas post-CT, registrándose una disminución mayor al 20% respecto de los valores basales en 17 de las 21 pacientes (HPT basal :  $6.23 \pm 0.59$  mg/24 hs; post-CT:  $4.08 \pm 0.34$  mg/24 hs, \*\*\*). El efecto fue más pronunciado en aquellos pacientes con una mayor excreción basal de HPT ( $r = 0.52$ , \*) y en los pacientes con una mayor disminución de su masa ósea ( $r = -0.52$ , \*). La calciuria disminuyó significativamente entre las 8 y 24 horas post-CT. Se registró un aumento de la fosfatúria en los tres períodos de recolección urinaria. La respuesta hipocalcémica a la CT no fue un parámetro adecuado para valorar la acción antiosteoclástica de la hormona en pacientes con osteoporosis. El efecto de la CT en mujeres osteoporóticas se comparó con los resultados obtenidos en 9 pacientes con enfermedad de Paget estudiados con el mismo protocolo. Si bien en valores absolutos, la caída de la excreción de HPT fue significativamente mayor en pacientes pagéticos que en las pacientes osteoporóticas, el porcentaje de disminución no fue significativamente diferente en los dos grupos. Estas observaciones indican que la CT induce una significativa disminución de la resorción ósea (evaluada a través de la excreción urinaria de HPT) en pacientes con osteoporosis primaria.\* y \*\*\* indican diferencias significativas al 5 y 0.1 %

1986

COMPARACIÓN DEL EFECTO ANTIOSTEOLITICO AGUDO DE LA CALCITONINA DE SALMON (CTS) ADMINISTRADA POR VÍA NASAL E INTRAMUSCULAR. D. González, E. Vega, G. Ghiringhelli, C. Mautalén. Unidad de Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas y Centro de Osteopatías Médicas. Buenos Aires.

Se estudiaron 8 pacientes con enfermedad de Paget sin tratamiento específico en los últimos 3 meses (6 casos) o que no habían recibido previamente drogas antiosteolíticas (2 casos). Los pacientes recolectaron orina en 3 períodos de 8 horas durante el día control y los días del estudio. El día 2 se aplicaron 200 UI de CTS por vía nasal y el día 7, 100 UI de CTS vía intramuscular (IM). Comparado con el día control, la hidroxiprolinuria (THP) disminuyó el  $97.8 \pm 7.6\%$ ,  $85.8 \pm 2.9\%$  ( $p < 0.001$ ) y  $105.0 \pm 2.1\%$  durante los 3 períodos de la administración nasal. La disminución de la THP de 24 Hs. fue  $93.7 \pm 2.5\%$  ( $p < 0,05$ ). La administración de 100 UI de CTS por vía IM comparada con el día control disminuyó la THP al  $72.3 \pm 7.0\%$  ( $p < 0,05$ )  $54.5 \pm 5.4\%$  ( $p < 0.01$ ) y  $92.0 \pm 6.7\%$  ( $p = ns$ ). La THP de 24 Hs. bajó al  $73.1 \pm 5.1\%$  ( $p < 0,05$ ), La CTS por vía IM fue más eficaz que las 200 UI de CTS nasal durante el 2° período de 8 Hs. ( $p < 0.001$ ) y en el total de THP de 24 Hs. ( $p < 0.001$ ). En conclusión, 200 UI de CTS administradas por vía nasal fueron efectivas para la inhibición de la resorción ósea en pacientes con enfermedad de Paget. Este efecto fue, sin embargo, significativamente menor que el obtenido con 100 UI de CTS por vía IM.

1987

EFFECTO AGUDO DE LA ADMINISTRACIÓN NASAL DE CALCITONINA DE SALMÓN (CTS-N) EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS. E. Vega, D. González, G. Ghiringhelli, C. Mautalén. Sección Osteopatías Metabólicas. Hospital de Clínicas. Bs.As.

Se estudiaron 9 mujeres osteoporóticas (con por lo menos un aplastamiento vertebral) de edad promedio: 62.3 años (rango:57-70). Las 9 pacientes recibieron en un esquema randomizado: placebo, 200 UI de CTS-N o 400 UI de CTS-N en 3 días sucesivos. Se determinó calcio total (CaT) e iónico ( $Ca^{++}$ ) y fósforo en suero, calciuria e hidroxiprolina en orina (THP) en 3 períodos de 8 horas. La administración de placebo no produjo cambio significativo. Las 200 UI de CTS-P provocaron leve descenso en los niveles de CaT y en la excreción de THP que no fue estadísticamente significativo. 400 UI de CTS-N produjeron una caída significativa del CaT (9.6 a 9.4 mg./dl;  $p < 0.05$ ), del  $Ca^{++}$  (4.48 a 4.40 mg/dl;  $p < 0.05$ ) y de la excreción de THP de 24 hs (25.6 a 21.2 mg/24 hs;  $p < 0.025$ ). Se encontró una correlación negativa significativa entre el índice THP/creatinina basal y el porcentaje de cambio inducido por la administración de 400 UI de CTS-N ( $r: -0.71$ ;  $p < 0.05$ ). Se concluye que la CTS-N en dosis de 400 UI ejerce un significativo efecto antiosteolítico agudo en mujeres osteoporóticas. La eficacia es mayor en las pacientes con "turnover" óseo elevado.

1991

LA CALCITONINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. A. Sánchez, Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, Rosario.

La calcitonina, hormona polipeptídica segregada por las células parafoliculares de la tiroides, fue descubierta hace 30 años por sus propiedades hipocalcémicas. Inhibe la acción resorptiva de los osteoclastos y en ese sentido puede ser considerada antagonista de la hormona paratiroidea. En la década del 70 se identificaron calcitoninas de varias especies animales, y en los últimos 10 años las variedades humana y de salmón han sido ampliamente usadas en medicina. Sus propiedades antiresorptivas resultan útiles en el tratamiento de las osteoporosis, particularmente de aquellas con altas tasas de recambio óseo. Además de sus propiedades analgésicas (derivadas de su capacidad de estimular la liberación de endorfinas), se ha demostrado su efectividad para aumentar la masa ósea, tanto en huesos axiales como apendiculares. Más recientemente se ha probado que puede evitar la rápida desmineralización postmenopáusica, lo que la convierte en una alternativa a los estrógenos para la prevención de la osteoporosis femenina. La administración parenteral de calcitonina se acompaña de 10-20% de efectos colaterales, raramente serios. Es mucho mejor tolerada por vía nasal, aunque todavía está por definirse la dosis mínima efectiva. Se consideran los diversos esquemas terapéuticos actualmente en uso.

1993

CALCITONINA (Ct.) NASAL: EFECTOS AGUDOS DE DOS PREPARADOS COMERCIALES. M. Sari, A. Marino, J.R. Zanchetta. I.D.I.M. Buenos Aires, Argentina.

La Ct. es usada en el tratamiento de varias osteopatías metabólicas. La vía nasal evita efectos adversos y logra niveles plasmáticos útiles. Con la finalidad de evaluar los efectos agudos de dos preparados disponibles en nuestro medio realizamos este estudio prospectivo, doble ciego y seleccionado por azar. Tres grupos de 6 varones sanos entre 18 y 50 años fueron tratados con Ct. Gramon (GA), Ct. Sandoz (GB) (2 dosis de 200 UI a las 7 y 10 hs) y placebo (GC) respectivamente. El día previo y el día prueba se recogió orina de 24 hs. divididas en tres fracciones de 8 hs. 7-15(O1), 15-23(O2), 23-7(O) en cada una de ellas se dosó calcio, creatinina (OH) prolina, piridinolina y A.M.P.C. urinario. En plasma se determinó calcio total e iónico, fósforo, PTHi, fosfatasa alcalina y su fracción ósea a las 7 hs. (S1) y 13 hs. (S2) del día de la prueba y a las 7 hs. (S3) del día posterior. Los resultados se evaluaron por el test de student, se consideró significativo  $p < 0.05$ . La calcemia iónica descendió en GA de  $4.88 \pm 0.049$  (S1) a  $4.73 \pm 0.01$  ng % (S2) ( $p < 0.005$ ). En GB de  $4.94 \pm 0.02$  (S1) a  $4.69 \pm 0.04$  ng% (S2) ( $p < 0.002$ ). Aumentando en S3 a  $4.76 \pm 0.04$  y  $4.74 \pm 0.06$  en GA y GB respectivamente. Un movimiento inverso de la PTHi se observó en lo tratados con Ct. en GA aumento de  $27.40 \pm 3.67$  (S1) a  $34.52 \pm 3.64$  pg/ml (S2) ( $p < 0.05$ ) en G2 de  $29.83 \pm 2.93$  (S1) a  $40.85 \pm 4.14$  pg/ml (S2) ( $p < 0.01$ ). En S3 descendió a  $32.90 \pm 5.45$  en GA ya  $31.88 \pm 5.23$  pg/ml

en GB. No hubo diferencias significativas en las calcemias ni en PTHi en GC ni entre GA y GB. La calciuria aumentó en GA de  $28.07 \pm 5.18$  (O1) a  $57.29 \pm 10.40$  mg. (O2) ( $p < 0.05$ ), también aumentó en GB de  $41.18 \pm 4.24$  (O1) a  $52.69 \pm 5.46$  mg. (O2) ( $p < 0.05$ ). No hubo cambios significativos en GC. La relación Ca/Creat. aumentó al considerar la excreción integrada de 24 hs. en GA de  $0.055 \pm 0.007$  a  $0.096 \pm 0.013$  mg Ca/mg Creat ( $p < 0.002$ ). En GB también aumentó de  $0.069 \pm 0.007$  a  $0.080 \pm 0.007$  mg Ca/mg Creat ( $p < 0.02$ ). En GC no se observaron cambios. La relación piri/Creat. disminuyó el día de la dosis de Ct. en GA de  $29.20 \pm 3.04$  a  $16.99 \pm 3.05$  pmol Pir./ $\mu$ mol Creat. ( $p < 0.002$ ) y en GB de  $26.49 \pm 3.03$  a  $16.41 \pm 3.03$  ( $p < 0.005$ ) mientras que GC no se observaron cambios significativos. No hubo modificaciones significativas en los restantes parámetros bioquímicos. Concluimos que ambas Ct. ejercen efectos biológicos agudos similares a dosis de 400 UI por vía nasal.

**CALCITONINA SÉRICA ENDÓGENA EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.** D. Salica, L. Miravet, A. Groulet, J. Guéris, D. Kuntz. Service de Rhumatologie et Laboratoire de Radioimmunologie. Hôpital Lariboisière. Paris, Francia.

La participación de la calcitonina endógena (CT) en la osteoporosis postmenopáusica es aún controvertida [Deftos, NEngJMed 1980; 302: 1351; Milhaud, Biomed, 1979; 29:272; Body, J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:897]. Se estudiaron los niveles séricos de calcitonina endógena (y otras evaluaciones metabólico/minerales) en 18 pacientes con osteoporosis postmenopáusica sin tratamiento y sin otras patologías y a 11 mujeres postmenopáusicas sin osteoporosis consideradas control. La calcitonina sérica fue dosada con kit "INCSTART" (VN: 20 a 75 pg/ml), en ayunas y posteriores a la carga de 1 gramo de calcio elemento vía oral. Todas las pacientes tuvieron controles de densidad mineral ósea a nivel lumbar con SOPHOS DEXA. No se encontró diferencia entre las tasas medias de los niveles de calcitonina del grupo control versus el osteoporótico,  $48 \pm 12$  pg/ml y  $40 \pm 21$  pg/ml respectivamente. En ninguno de los grupos se produjo modificaciones en los niveles de calcitonina tras la carga cálcica. Una correlación positiva y significativa se encontró en el grupo osteoporótico, entre calcitonina sérica y densidad mineral ósea lumbar ( $r = 0.56$ ;  $p < 0.02$ ).

## TERAPÉUTICA: SALES DE FLÚOR

[Volver a índice](#)

1984

**VALORES DE FLUOREMIA Y FLUORURIA EN ROSARIO (POBLACIÓN NO EXPUESTA).** L. Trumper, R. Puche. Cátedra de Química Biológica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

La fluoremia en ayunas de sujetos sanos de Rosario, no expuestos al fluoruro (agua potable 0.2 ppm, 11  $\mu$ M) con un clearance de creatinina mayor de 90 ml/min., tiene un rango entre 0 y 3.4  $\mu$ M, con distribución asimétrica: 80% de los valores normales son inferiores a 1  $\mu$ M. No se encontraron diferencias atribuibles al sexo y a la edad. La fluoremia es una función inversa del clearance de creatinina. Se encontraron valores promedio de 1.44, 0.68 y 0.70  $\mu$ M para sujetos con clearance de creatinina de 0 - 30, 30 - 60 y 60 - 90 ml/min. La excreción urinaria de fluoruro es función directa del clearance de creatinina: 16.4, 19.0 y 28.4  $\mu$ M/día para los rangos de clearance anotados más arriba, y 67.3  $\mu$ M/día para clearances mayores de 90 ml/min. La variancia de la fluoruria es grande, probablemente producida por la ingesta ocasional de alimentos ricos en flúor, como el té. La administración de 20 mg de fluoruro de sodio a una serie de sujetos enfatiza la importancia del control del tratamiento con esta droga. A la hora y media de la administración oral de dicha dosis se han observado fluoremias entre 3 y 42  $\mu$ M.

1987

**ALTERACIONES METABÓLICAS INMEDIATAS A UNA DOSIS ORAL DE FLUORURO DE SODIO.** A. Rigalli, J.C. Ballina, E.A. Roveri, R.C. Puche. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina. Rosario

La administración de una dosis de 83 micromoles de fluoruro de sodio, por sonda gástrica, a ratas hembras de 200 g de peso, produce un aumento en la fluoremia, glucemia y fosfatemia de 1400 %, 40 % y 45 %, respectivamente. Cuatro horas más tarde, los animales retornan a los valores basales. No se observaron modificaciones significativas en la calcemia y fosfatemia alcalina. La dosis empleada es la que produce el efecto máximo sobre las variables indicadas además de ser la máxima tolerada en experimentos crónicos. Las curvas de tolerancia a la glucosa cuando la glucosa (5 g/kg, i.p) y el fluoruro se administran simultáneamente dan una constante de asimilación ( $k = 0.28 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ ) sin diferencias significativas con aquellas obtenidas en experiencias sin fluoruro ( $k = 0.24 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ ). En cambio, al administrar fluoruro 15 minutos antes de la sobrecarga de glucosa, la constante de asimilación fue significativamente menor ( $k = 0.06 \pm 0.02$ ) y sugerente de inhibición de la respuesta insulínica. La insulinemia 15 minutos después de la administración de la dosis indicada de fluoruro ( $20 \pm 4$  microU/ml) es significativamente menor que la basal ( $55 \pm 15$  micro U/ml;  $p$  inferior 0.05). El efecto hipoglucemiante de una dosis de insulina (0.5, 0.25, 0.125 U/rata) no es bloqueado por la administración de fluoruro administrado 15 minutos antes que la insulina. Se concluye que el aumento de la glucemia se debe a una inhibición transitoria de la secreción de insulina, descartándose algún efecto sobre el catabolismo de la hormona o a resistencia de los tejidos efectores a la misma.

**TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS CON FLUORURO DE SODIO REVISIÓN DE 26 CASOS.** Z. Rubin, G. Ghirinhelli, L. Czacerna. Centro de Osteopatías Médicas, Hospital Naval, Sección Osteopatías Metabólicas, Hospital de Clínicas Gral. San Martín. Buenos Aires.

Con el objeto de evaluar el efecto del fluoruro de sodio en el tratamiento de la osteoporosis, se estudió un grupo de 26 pacientes, 24 mujeres y 2 hombres, con edades comprendidas entre 48 y 82 años, cuyo promedio fue  $65.4 \pm 8.5$ , que habían recibido el siguiente tratamiento: fluoruro de sodio 40-60mg/día, calcio 1-1,5 g/día, y en 12 de los mismos, vitamina D 5000 U/día. A todos los pacientes se les había efectuado estudios basales de contenido mineral óseo (CMO) en tercio medio de radio (hueso cortical), por el método de densitometría por absorción fotónica, y controles radiológicos de columna dorsal y lumbar, frente y perfil y pelvis, y a posteriori, controles intra tratamiento, aunque no después del mismo lapso de recibir la medicación, por lo cual se compararon los efectos a los 3-9 meses (M:6), 6-15 meses (M:12), 16-24 meses (M:20) y a más de 24 meses de tratamiento. En algunos pacientes se había efectuado uno o varios estudios por el método de absorciometría bifotónica (DPA), antes e intratratamiento, en columna lumbar y fémur. Se evaluó respuesta clínica, número de fracturas antes y durante la medicación indicada, y tolerancia a dos distintos preparados del fluoruro de sodio. El dolor disminuyó en todos los pacientes, y se registraron sólo dos nuevos aplastamientos vertebrales. 18 pacientes tuvieron buena tolerancia a un preparado magistral del fluoruro de sodio, 5 tolerancia regular y los 3 restantes, mala; 4 de los pacientes que tuvieron tolerancia regular y uno con mala, fueron medicados posteriormente con el otro preparado farmacéutico con el cual no tuvieron problemas, por lo que un total de 13 pacientes continuó luego con dicha medicación. 3 pacientes tuvieron un síndrome plantar que obligó a suspender el fluoruro de sodio en forma transitoria en 2 y definitivamente en el restante. El CMO basal en radio fue de  $557.6 \text{ mg/cm}^2 \pm 23.8$ , lo que representa el  $89.1\% \pm 1.7$  de la normalidad. Los incrementos porcentuales promedio fueron: a los 6m:  $1.0 \pm 0.8$ , a los 12m:  $1.3 \pm 0.7$ , a los 20m:  $2.1 \pm 1.1$ , y a más de 24m:  $3.4 \pm 0.8$ , siendo este último valor estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). En 2 pacientes que se efectuaron DPA en columna lumbar antes y post M; 6m de tratamiento tuvieron un incremento porcentual de 3.6% y 4% respectivamente.

1990

BIODISPONIBILIDAD DE FLÚOR ADMINISTRADO COMO MONOFLÚOR FOSFATO DE SODIO ASOCIADO A SALES DE CALCIO. J.R. Zanchetta, C.E. Bogado. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires.

Se determinaron los valores plasmáticos de ion fluoruro obtenidos cuando es suministrado monofluor fosfato de sodio, asociado a sales de calcio en 5 controles sanos y 5 pacientes con osteoporosis, bajo un esquema de dosis única, por la mañana en ayunas, y determinación de flúor plasmática basal y a los 30, 60, 120, 1440 minutos, y un esquema de dosis múltiple (dos dosis diarias) durante 7 días, dosando flúor en ayunas a las 72, 120, y 160 horas. Cada dosis fue equivalente a 15 mg. de flúor elemento 450 mg elemento. No hubo diferencia en los valores basales entre los grupos. Con dosis únicas los pacientes presentaron niveles plasmáticos superiores al control en las tres mediciones (72 hs.  $P < 0.02$ , 120 hs  $P < 0.05$ , 160 hs.  $P < 0.05$ ). Los datos confirman adecuada absorción de flúor en sujetos normales y pacientes osteoporóticos cuando se suministra como monofluor fosfato de sodio, asociado a sales de calcio. Se alcanzan y mantienen concentraciones terapéuticas, sin acumulación, en el grupo de pacientes osteoporóticos. Estos resultados permiten plantear estudios sobre la eficacia a largo plazo de tratamientos basados en este esquema de administración de flúor y calcio.

1991

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS CON FLUORURO DE SODIO. G.Ghiringhelli. Laboratorio de Osteopatías, Hospital de Clínicas "Gral. San Martín", U.B.A.

Rich y Ensink (1961) fueron los primeros en utilizar con éxito el fluoruro de sodio (FI Na) en osteoporosis (OP). El objetivo del tratamiento es mejorar la fortaleza del hueso induciendo una fluorosis subclínica, lo que puede esperarse después de un año o más de administración de FI Na (Bernstein y Cohen, 1967). En 1987 presentamos nuestra experiencia (Dr. Ghiringhelli, Dra. Rubín) con FI Na en un grupo de 25 pacientes con OP: 23 mujeres y 2 hombres, con edades comprendidas entre 48 y 82 años, promedio (X)  $65.4 \pm 8.5$  años. Se determinó el contenido mineral óseo (CMO) en tercio medio de radio, hueso cortical (densitometría de absorción fotónica monohaz), comparándose los efectos a los 3-9 meses (X=6), 9-15 meses (X=12), 16-24 meses (X=20) y a más de 24 meses. Se administró FI Na 40-60 mg/día, en comprimidos con capa entérica, calcio 1-1.5 g/día, y vitamina D, 5000 U/día. Resultados: muy discreto incremento del CMO recién después de 2 años o más de tratamiento:  $3.4\% \pm 0.8$  ( $p < 0.005$ ). En pacientes en los que se efectuó CMO en columna lumbar antes y post 6 meses de tratamiento, el incremento fue de 3.6% y 4% respectivamente. Se registraron sólo 2 nuevos aplastamientos vertebrales, y una incidencia de fascitis plantar en el 12% de los casos (3 pacientes). El Dr. Vega ha tratado 12 pacientes con 40 mg/día FI Na, Ca: 1 g durante 24 meses, determinando CMO en columna lumbar (absorción fotónica doble haz). Resultados: Basal  $X = 0.841 \text{ g/cm}^2 \pm 0.089$ ; 12 meses  $X = 0.882 \pm 0.090$ ; 24 meses  $X = 0.940 \pm 0.087$  confirmándose en ambos estudios la mejor respuesta del hueso trabecular. En la actualidad hemos iniciado con la Dra. Rubín un estudio en 20 pacientes con OP, utilizando la combinación de carbonato de calcio 250 mg/día (FI elemental: 1g/día) y monofluorofosfato de sodio 200 mg/día (FI elemental: 26 mg/día), cuyos resultados se evaluarán en principio a los 12 meses. Datos preliminares en 2 pacientes: 1) CMO columna lumbar Basal:  $0.887 \text{ g/cm}^2$ , 8 meses:  $0.904$ ; 2) Basal:  $0.897 \text{ g/cm}^2$ , 12 meses:  $0.900$ .

1992

COMPARACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA O CRÓNICA, DE FLUORURO DE SODIO (NaF) O MONOFLUORFOSFATO DE SODIO (MFP) SOBRE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA RATA. A. Rigalli, J.C. Ballina, R. Alloatti, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Rosario.

La administración oral aguda de 80 micromoles de MFP o NaF produce incrementos semejantes de la glucemia entre los 60-90 minutos (MFP:  $1.6 \pm 0.23 \text{ g/l}$ ; NaF:  $1.5 \pm 0.16 \text{ g/l}$ ), a pesar de que la concentración pico de flúor total en plasma es significativamente superior con MFP:  $255 \pm 100 \text{ uM}$  (15 minutos) que con NaF:  $100 \pm 30 \text{ uM}$



(45 minutos). El pico de fluoremia iónica (45 minutos después de la dosis oral) fue semejante con ambas drogas (MFP:  $90 \pm 7$   $\mu\text{M}$ ; NaF:  $100 \pm 15$   $\mu\text{M}$ ). Durante la administración crónica (3 meses) de 80 micromoles de NaF/día (solución 5 mM como agua de bebida que conduce a una reducida tasa de ingesta y absorción) se produce la normalización progresiva de la tolerancia a la glucosa a medida que se incrementa el contenido de flúor óseo y se normaliza la fluoremia de ayunas. Las ratas tratadas crónicamente con 80 micromoles/d de MFP produjeron siempre pruebas normales de tolerancia a la glucosa, en concordancia con fluoremias iónicas normales. Se concluye que el aumento del fluoruro iónico sería el responsable de la intolerancia a la glucosa que se observa después de la administración aguda de MFP. La administración crónica de MFP, en cambio, no produce intolerancia a la glucosa dado que el fluoruro iónico no se modifica durante el tratamiento.

**CONTROL DEL TRATAMIENTO CON MONOFLUORFOSFATO DE SODIO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS EN RIESGO DE DESARROLLAR OSTEOPOROSIS.** M. Morosano, R.C. Puche, J.C. Ballina, A. Masoni, S. Lioi, N. Perez Jimeno, R. Bocanera. Laboratorio de Biología Ósea y Cátedra de Ginecología, Facultad de Medicina, UNR.

Es posible inferir el éxito de la terapia con MFP, antes que sea demostrable el aumento de la masa ósea? Este trabajo incluye información obtenida con dos grupos de pacientes tratados con 1 g de calcio/d y 30 o 15 mg de flúor (MFP) diarios ( $n=22$  y  $9$ , respectivamente), durante 7 a 13 meses. Se midieron la fluoremia total e iónica, la fluoruria, la fosfatasa alcalina sérica y se calculó la retención diaria de fluoruro mediante la fórmula:  $100[1 - (\text{fluoruria}/\text{dosis de flúor})]$ . Con la dosis de 30 mg F/d, las fluoremias totales en ayunas (rango 20-150  $\mu\text{M}$ ) e iónica (2-4  $\mu\text{M}$ ) fueron superiores que con la dosis de 15 mg F/d (fluoremia total 10-30  $\mu\text{M}$ ; iónica 0.5-2.0  $\mu\text{M}$ ). La fluoruria media fue de  $330 \pm 29$   $\mu\text{moles/d}$  y  $208 \pm 17$  ( $P < 0.001$ ) para los sujetos que recibieran 30 y 15 mg F/d. Las retenciones corporales fueron de  $65 \pm 7\%$  de la dosis para los pacientes tratados con 15 mg F/d y  $82 \pm 16\%$  para los tratados con 30 mg F/d. Con ambas dosis la fosfatasa alcalina sérica aumentó linealmente en función del tiempo y sin relación con la dosis de MFP, desde  $10 \pm 2$  mIU/ml al iniciar el tratamiento hasta  $40 \pm 6$  mIU/ml a los 13 meses. La adhesión al tratamiento puede controlarse con la fosfatasa alcalina sérica o la fluoremia total. El éxito del mismo podría inferirse por el aumento de la fosfatasa alcalina y la elevada retención de fluoruro ( $>85\%$ ) que reduce la excreción urinaria de fluoruro a valores normales-altos (50-70  $\mu\text{moles/d}$ ).

1995

**AUMENTO DE LA MASA ÓSEA LUMBAR DE PACIENTES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON MONOFLUORFOSFATO (MFP).** M. Morosano, A. Masoni, A. Rigalli, N. Perez Jimeno, R. Bocanera, R. Tozzini, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea y Cátedra de Ginecología, Facultad de Medicina, U.N. de Rosario.

La literatura médica registra ensayos terapéuticos con MFP en dosis de 26 a 30 mg F/día. Con la demostración de que la biodisponibilidad de flúor del MFP duplica la del NaF se efectuó un ensayo terapéutico con 15 mg F/día. Con un protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Rosario, un grupo de mujeres posmenopáusicas aquejadas de dolor de espalda y con una o más vértebras acufiadas (T4 a T12) por encima de 2 SD de los valores de referencia fueron distribuidas al azar en dos grupos: tratadas con MFP ( $n=16$ ) o con placebo ( $n=12$ , carbonato de calcio) durante 18 meses. Las pacientes concurren periódicamente a efectuarse controles de laboratorio. La BMD de L2-L4 se midió al principio y al final mediante DXA. Dos pacientes no respondieron al tratamiento. Doce pacientes tratadas mostraron aumento de la BMD en L2L4: (final-basal)  $69 \pm 12$   $\text{mg/cm}^2$  ( $P < 0.001$ ). Las pacientes tratadas con placebo mostraron disminución de la misma variable:  $26 \pm 11$   $\text{mg/cm}^2$  ( $P < 0.05$ ). Las tratadas multiplicaron 3-6 veces la fluoruria ( $20 \pm 4$  vs.  $120 \pm 30$   $\mu\text{moles/día}$ ,  $P < 0.001$ ) y triplicaron el flúor sérico total (fluoruro iónico+MFP ligado a proteínas):  $2.2 \pm 1.9$  vs.  $6.4 \pm 1.2$   $\mu\text{M}$  ( $P < 0.001$ ). No se observaron modificaciones de la fluoremia iónica, fosfatemia alcalina o hidroxiprolinuria. Nueve/16 pacientes tuvieron efectos adversos. En 5 los efectos fueron muy leves y tolerados. En 2 requirieron una semana de suspensión. Dos pacientes salieron del protocolo a los 6 y 7 meses por microfracturas de stress, con BMD L2L4 de  $+140$  y  $+52$   $\text{mg/cm}^2$ , con las respuestas metabólicas de las tratadas. Tres de las doce pacientes con placebo tuvieron efectos adversos (reumáticos o gastrointestinales).

1998

**FLÚOR TOTAL Y DIFUSIBLE EN SUERO DE PACIENTES TRATADOS CON FLÚOR.** Determinación de la precisión y exactitud de la técnica de medición de flúor total y difusible del suero. A. Rigalli, R. Alloatti, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Rosario.

Se conoce desde hace 30 años que el flúor en plasma existe en dos formas químicas diferentes: flúor iónico (fluoruro) y flúor ligado a otras especies químicas. Hemos demostrado que en sujetos tratados con monofluorofosfato de sodio (MFP), la fluoremia contiene dos fracciones: flúor ligado a las proteínas y flúor difusible (fluoruro + flúor ligado a péptidos de bajo peso molecular). La determinación de la fluoremia se utiliza para controlar la dosis y evitar efectos tóxicos del ión. Hemos demostrado que componentes desconocidos del suero interfieren en la medición directa de flúor con el electrodo de ión específico, inconveniente que es evitado utilizando la técnica de destilación isotérmica (Taves). Los objetivos de este trabajo fueron: a) Determinar la recuperación, exactitud y precisión de la microtécnica de destilación isotérmica, para la determinación de flúor total (ligado a las proteínas + flúor difusible) y flúor difusible. b) Establecer valores de referencia para esta técnica. Con soluciones de NaF 5-15  $\mu\text{M}$  en suero dializado y con su ultrafiltrado la recuperación fue  $96 \pm 7\%$  y  $97 \pm 12\%$ . La precisión de la técnica se determinó según las directivas del National Committee for Clinical Laboratory Standards 1984. Se analizaron sueros dializados contra solución fisiológica, conteniendo NaF 1 y 10  $\mu\text{M}$  en cuatro series: muestra única, duplicados, triplicados y cuadruplicados, (20 días diferentes). En esta última serie el coeficiente de variación fue de 63% para 1  $\mu\text{M}$  F y 27% para 10  $\mu\text{M}$  F. Con la técnica de destilación se realizaron determinaciones de la fluoremia en ayunas de mujeres postmenopáusicas. En las mujeres no tratadas los datos no tienen una distribución normal. El percentilo 75 para la fluoremia total y difusible fue 1,85  $\mu\text{M}$  y 0,5  $\mu\text{M}$  respectivamente

(n=50). En un grupo de 25 pacientes tratados crónicamente con NaF (30 mg F/día) la fluoremia total no difirió de la difusible:  $4,5 \pm 1,7 \mu\text{M}$  y  $4,2 \pm 1,5 \mu\text{M}$  respectivamente. En 50 pacientes tratadas con MFP (15 mg de F/día), la fluoremia total y difusible fue de  $6,5 \pm 1,7$  y  $0,5 \pm 0,03 \mu\text{M}$  respectivamente. Se concluye que la precisión, exactitud y recuperación de la técnica propuesta son aceptables teniendo en cuenta que el objetivo de la medición de flúor en plasma es detectar concentraciones plasmáticas elevadas con las cuales se manifiestan efectos adversos.

ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN DE FLÚOR ULTRAFILTRABLE DEL SUERO DE PACIENTES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON MONOFLUORFOSFATO. L. Esteban, E.R. Sabah, C. Marcozzi, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias. Médicas, U.N. Rosario

Trabajos anteriores de este laboratorio han demostrado que en el suero de pacientes tratados con monofluorofosfato de sodio (MFP) existe una fracción de flúor ligado a proteínas de alto peso molecular, identificada como un complejo MFP- $\alpha$ 2-macroglobulina que desaparece en las 7-10 horas siguientes de la dosis diaria. Otros experimentos en la rata han demostrado que el complejo MFP- $\alpha$ 2-macroglobulina es extraído del plasma por tejidos como hígado y hueso, hidrolizado por proteasas (presumiblemente lisosomales) a proteínas de peso molecular cada vez más bajo, presumiblemente hasta la hidrólisis total y liberación de fluoruro iónico. Aún en ayunas, las personas tratadas crónicamente con MFP tienen aumentado el flúor ligado a proteínas de alto peso molecular y también la fracción ultrafiltrable (<30 000 Da) que contiene F ligado a péptidos y fluoruro iónico en concentración normal. Se analizaron nueve sueros de pacientes tratados crónicamente con MFP, seleccionados por su elevada fluoremia total. Con la fracción de flúor ligada a péptidos, aislada por cromatografía del suero sobre Sephadex G-50 se realizaron los siguientes experimentos: a) se recromatografiaron en Sephadex G-25, detectándose cuatro fracciones con flúor ligado a péptidos de  $230 \pm 50$  Da (en 5 de los 9 casos),  $762 \pm 280$  (8/9),  $2312 \pm 290$  (9/9) y  $4126 \pm 242$  (7/9). b) Se sometieron a hidrólisis con tripsina. El hidrolizado al ser cromatografiado sobre Sephadex G-25, demostró la presencia de flúor ligado a péptidos de pesos moleculares aparentes de  $660 \pm 250$  y  $2200 \pm 280$  Da. Por otra parte se formó el complejo MFP- $\alpha$ 2-macroglobulina, el cual se sometió a hidrólisis con tripsina. La cromatografía sobre Sephadex G25 del hidrolizado, permitió identificar péptidos de los mismos pesos moleculares, que los hallados en plasma de los pacientes tratados con MFP. Los resultados anteriores apoyan la hipótesis enunciada anteriormente de que el metabolismo del complejo MFP- $\alpha$ 2-macroglobulina, contribuye a prolongar la vida media del flúor en plasma, explicando la mayor biodisponibilidad de flúor del MFP respecto al fluoruro de sodio.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON MONOFLUORFOSFATO DE SODIO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y NIVELES DE FLUOREMIA Y FLUORURIA EN PACIENTES OSTEOPÉNICAS. E. Vega, C. Gómez Acotto, C. Mautalén, Z. Rubin, G. Ghiringhelli, A. Rigalli, R.C. Puche. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Buenos Aires y Laboratorio de Biología Ósea, Universidad de Rosario.

Para evaluar los efectos del flúor en pacientes osteopénicos se realizó un estudio prospectivo, a doble ciego, controlado con placebo, durante dos años. Se estudiaron 25 mujeres postmenopáusicas ( $56,4 \pm 4,2$  años de edad; rango: 47-62 años) con osteopenia vertebral (definida como una densidad mineral ósea de la columna lumbar por debajo de  $0,810 \text{ g/cm}^2$ ) y sin fracturas vertebrales o periféricas. Las pacientes fueron divididas, al azar, en dos grupos: a) monofluorofosfato de sodio (MFP) oral, equivalente a 15 mg de ión flúor /día o b) placebo. Ambos grupos recibieron suplemento de calcio de 1000 mg/día más 400 U/día de vitamina D. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (CL) y del esqueleto total (ET) y sus sub-regiones mediante un equipo de absorciometría de rayos X (Hologic QDR 1000) en forma basal y anual. Se midieron los niveles de flúor séricos y urinarios, por métodos de destilación isotérmica, en forma basal y cada 3 meses. Los resultados obtenidos en los dos grupos fueron los siguientes:

		MFP (n=12)	% $\Delta$	Placebo(n=10)	% $\Delta$
Edad (Años)		$55,5 \pm 4,2$		$57,7 \pm 3,7$	
DMO CL ( $\text{gr/cm}^2$ )	basal	$0,71 \pm 0,08$		$0,74 \pm 0,07$	
	2 años	$0,76 \pm 0,09$	+6.6%**	$0,72 \pm 0,06$	-2.7%*
ET	basal	$0,95 \pm 0,06$		$0,95 \pm 0,08$	
	2 años	$0,94 \pm 0,08$	-1.0%	$0,91 \pm 0,09$	-4.0%**
Piernas	basal	$1,00 \pm 0,08$		$0,98 \pm 0,10$	
	2 años	$0,97 \pm 0,09$	-2.3%*	$0,93 \pm 0,09$	-5.7%***
Flúor sérico ( $\mu\text{mol/l}$ ) basal		$1,4 \pm 1,2$		$3,5 \pm 3,9$	
	2 años	$1,6 \pm 0,8$		$0,9 \pm 0,9$	
Flúor urinario ( $\mu\text{l/día}$ ) basal		$25 \pm 19$		$40 \pm 37$	
	2 años	$277 \pm 109$		$51 \pm 13$	

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ ; \*\*\* $p < 0,01$  comparado con el basal.

Los resultados obtenidos en un pequeño grupo de mujeres osteopénicas mostraron que el tratamiento con MFP produjo un incremento significativo de la DMO de la columna lumbar comparado con el placebo, pero no pudo evitar la disminución sobre sub-sectores del esqueleto total, como pelvis y piernas. Los niveles de flúor sérico y urinario permanecieron dentro del rango terapéutico durante los dos años de tratamiento.

2003

RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS ÓSEAS CON FLÚOR LIGADO Y EL MANTENIMIENTO DE LA MASA ÓSEA DE RATAS TRATADAS CON MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO (MFP). L. Pera, L.R. Brun, A. Rigalli, R.C. Puche. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UN Rosario.

Luego de una dosis de MFP, el plasma contiene fluoruro y flúor ligado a  $\alpha_2$ -macroglobulina ( $\alpha_2$ M). La matriz ósea de las ratas tratadas con MFP contiene proteínas con flúor ligado que no se hallan como consecuencia del tratamiento con NaF. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre el metabolismo de las proteínas con flúor ligado sobre el mantenimiento de la masa ósea de ratas tratadas con MFP, después de suspendido el tratamiento. Tres grupos de 8 ratas (IIM/FcM línea "m", de 21 días) recibieron por sonda gástrica 1 ml/día de las siguientes soluciones: (controles, C): agua; (NaF): NaF 80 mM y (MFP): 80 mM. A los 30 días se suspendió el tratamiento y se sacrificaron cuatro ratas de cada grupo. Los animales restantes se mantuvieron sin tratamiento los siguientes 30 días. Al final de este período se sacrificaron los animales restantes. Se obtuvieron los fémures de cada animal para estimar la masa ósea definida como: peso seco del fémur  $\times$  100/peso corporal. Del otro fémur se extrajeron las proteínas no colágenas y se determinó el peso molecular de las proteínas con flúor por cromatografía de exclusión molecular. Las proteínas reactivas a un anticuerpo anti- $\alpha_2$ M se investigaron medio de Western Blot. La fluoremia se midió por microdestilación isotérmica. El tratamiento durante 30 días con MFP produjo aumento significativo de la masa ósea respecto de los controles (C:  $0.153 \pm 0.003$ ; MFP:  $0.191 \pm 0.003$ . ANOVA  $p < 0.01$ ). Al suspender el tratamiento con MFP la masa ósea se mantuvo por encima de los controles y no difirió del valor alcanzado a los 30 días (C:  $0.165 \pm 0.0025$ ; MFP:  $0.186 \pm 0.004$  ANOVA  $p < 0.05$ ). La masa ósea de los animales tratados con dosis equimolares de fluoruro de sodio, en cambio, se redujo a los valores controles. A los 30 días de tratamiento con MFP la matriz ósea de estas ratas contiene proteínas con flúor ligado de 394, 80 y 15 KDa de peso molecular que se metabolizan después de la suspensión del tratamiento. Se demuestra (por Western Blot) que la matriz contiene proteínas de 103, 295 y 563 Kda, reactivas a un anticuerpo policlonal anti- $\alpha_2$ M. Al suspender el tratamiento la concentración de las proteínas de mayor peso molecular decrece a favor de las de menor peso molecular. No se observaron modificaciones significativas de la fluoremia de los animales tratados con MFP (30 días:  $1.18 \pm 0.36 \mu\text{M}$ , 60 días:  $2.38 \pm 0.33$ ,  $p > 0,05$ ). Los resultados obtenidos permiten postular que el metabolismo de las proteínas no colágenas con flúor ligado, presentes en la matriz ósea de ratas tratadas con MFP produciría la liberación gradual, in situ, de fluoruro, que prolongaría el estímulo sobre las células óseas y mantendría la ganancia de masa ósea.



Historia. Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), 20 Años de Investigación y Docencia. Editado en Buenos Aires, Octubre 20 de 2004. (Edición preliminar). Todos los derechos reservados para AAOMM. Se prohíbe su reproducción parcial o total, por cualquier medio, sin consentimiento escrito de la AAOMM. Edición de 223 páginas con Copyrigh en trámite.

Editado con un subsidio Educativo de Gador SA – 2004.

