

Acción sobre hueso de un dador de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina en un modelo experimental de ratas expuestas a plomo

Gabriela Feldman¹, Norma Beatriz Soria², Luis Esteban Fajre³, Edgardo César Miranda⁴, Nora Martínez Riera⁵

Resumen

Introducción. El plomo es un metal que se acumula en el hueso. Su depósito y su remoción siguen la activa fisiología del calcio, la cual está sometida a factores generales, tales como nutrición, ejercicio y factores específicos como influencias hormonales y metabólicas. Para el tratamiento de intoxicación por plomo, se utilizan fármacos dadores de grupos sulfhidrilos como N-adenosilmetionina y rosuvastatina, empleada en las dislipidemias; pues este mineral provoca alteraciones en el perfil glucídico y lipídico.

Objetivo. En un modelo animal de ratas expuestas a 1000 ppm de acetato de plomo, determinar alteraciones en la estructura ósea y el efecto de un dador de sulfhidrilos asociado a rosuvastatina.

Materiales y métodos. Se trabajó con ratas blancas adultas de la cepa Wistar. Se formaron cinco grupos (N=6 en cada uno): grupo 1, intoxicado con 1000 ppm de acetato de plomo (AcPb) durante un período de tiempo de

¹ Médica cardióloga. Doctorado en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Especialista en Ecocardiografía y Doppler vascular periférico. Carrera Universitaria de Diagnóstico por Imágenes del Centro Radiológico Luis Méndez Collado. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Médico del Centro Radiológico Luis Méndez Collado. Servicio de Ecocardiografía y Doppler Vascular Periférico. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Bioquímica. Magister en Salud Ambiental. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Magister en Prevención y Asistencia a las Drogas-dependencia. Universidad del Salvador. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

³ Médico. Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Médico de los Servicios de Radiología Digital, Densitometría Ósea, Tomografía Multicorte y Resonancia Magnética. Centro Radiológico Luis Méndez Collado. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Profesor Adjunto del Departamento de Clínica Médica. Orientación Diagnóstico por Imágenes. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁴ Técnico radiólogo. Instituto Privado San Judas Tadeo, Centro Radiológico Luis Méndez Collado SRL y en Centro Privado de Reumatología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁵ Bioquímica. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. Máster Universitario en Toxicología. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

Magister en Salud Ambiental. Diplomada en Salud Ambiental. Diplomada en Educación Médica. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Profesora Asociada a cargo de Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Director de Proyecto de Investigación. Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

INSTITUCION: Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. Centro Radiológico Luis Méndez Collado SRL. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Nora Martínez Riera.

Cátedra de Toxicología. Av. Roca 1900. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. CP 4000. Teléfono.381- 4360214. Int.34.

E-mail: norymar@arnet.com.ar

Recibido: 10/09/2015

Aceptado: 18/01/2016

1 mes; grupo 2, intoxicado con 1000 ppm de AcPb + tratamiento con rosuvastatina (0,16 mg/kg/día/rata, vía oral); grupo 3, intoxicado con 1000 ppm de AcPb + tratamiento con N-adenosilmetionina (14 mg/kg/día/rata, intramuscular); grupo 4, intoxicado con 1000 ppm de AcPb + tratamiento con rosuvastatina (0,16mg/kg/día/rata) + N-adenosilmetionina (14 mg/kg/día/rata), y grupo 5, control con agua libre de plomo. Se determinó plumbemia por espectrofotometría de absorción atómica-atomización electrotérmica, ALA-D eritrocitaria (ácido delta amino levulínico deshidratasa), como marcadores biológicos de exposición a plomo. Para valorar las alteraciones óseas se utilizó radiología digital de alta resolución en huesos largos de cada uno de los animales, con un caliper de 1 cm. Equipo de Radiodiagnóstico Kodak Direct View Elite CR con impresora 5800 laser image.

Resultados. La exposición de marcadores biológicos a los cinco grupos arrojaron los siguientes resultados: grupo 1, ALA-D eritrocitaria: $6,4 \pm 0,9$ U/L y plumbemia: $16,5 \pm 3,8$ μ g/dL; grupo 2, ALA-D eritrocitaria: $5,9 \pm 0,9$ U/L y plumbemia: $15 \pm 2,8$ μ g/dL; grupo 3, ALA-D eritrocitaria: $7,6 \pm 0,8$ U/L y plumbemia: $13 \pm 2,5$ μ g/dL; grupo 4, ALA-D eritrocitaria: $8,2 \pm 0,8$ U/L y plumbemia: $11 \pm 0,8$ μ g/dL, y grupo 5 (control con agua libre de plomo): ALA-D eritrocitaria: $17 \pm 3,5$ U/L y plumbemia ≤ 5 μ g/dL. En huesos largos (con 1000 ppm), se observó imágenes radiopacas por movilización de calcio y fósforo en las diáfisis de los mismos por plomo, con modificación de la arquitectura de la médula ósea.

Conclusiones. Los hallazgos de este trabajo permiten afirmar que la utilización de dadores de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina evitaría la movilización de calcio ocasionada por el plomo; estos fármacos asociados potencian sus efectos terapéuticos originales. La radiología digital constituye un método sensible para evaluación de alteraciones estructurales producidas por plomo en hueso.

Insuf Card 2016; 11 (1): 16-22

Palabras clave: Plomo - Modelo experimental - Hueso - Rosuvastatina - N-adenosil metionina

Summary

Sulphydryl groups giver and rosuvastatin action on bone in an experimental model of rats lead exposed

Background. Lead is a metal that accumulates in bone; the tank and removal are still active physiology of calcium which is subject to general factors, such as nutrition, exercise, and specific factors such as hormonal and metabolic influences. Lead causes alterations in lipid and carbohydrate profile. For intoxication treatment, are used drugs such as sulphydryl groups givers: N-adenosylmethionine and rosuvastatin used for dyslipidemias.

Objective. In an animal model of rats exposed to 1000 ppm of lead acetate determine changes in bone structure and the effect of a sulphydryl giver associated with rosuvastatin.

Materials and methods. We worked with adult white Wistar rats, were formed five groups with N=6 each: group 1, intoxicated with 1000 ppm of lead (AcPb) acetate during a period of 1 month; group 2, intoxicated with 1000 ppm AcPb + treatment with rosuvastatin (0.16 mg/kg/day/rat, oral); group 3, intoxicated with 1000 ppm AcPb + treatment with N-adenosylmethionine (14 mg/kg/day/rat, intramuscular); group 4, intoxicated with 1000 ppm AcPb + treatment with rosuvastatin (0.16 mg/kg/day/rata) + N-adenosylmethionine (14 mg/kg/day/rat), and group 5, control group, with lead-free water. Lead in blood was determined by spectrophotometry of electrothermal atomization-atomic absorption and ALA-d erythrocyte (acid delta amino levulinic dehydratase) was measured as a biological marker of lead exposure. High resolution digital radiology was used to assess bone alterations in long bones of each animal, with a caliper of 1 cm. Equipment Radiology Kodak Direct View Elite CR.

Results. Biological markers of exposure to the five groups showed the following results: group 1, ALA-D erythrocyte 6.4 ± 0.9 U/L and blood lead: 16.5 ± 3.8 mg/dL; Group 2, ALA-D erythrocyte 5.9 ± 0.9 U/L and blood lead: 15 ± 2.8 mg/dL; Group 3, ALA-D erythrocyte: 7.6 ± 0.8 U/L and blood lead: 13 ± 2.5 mg/dL; Group 4, ALA-D erythrocyte: 8.2 ± 0.8 U/L and blood lead: 11 ± 0.8 mg/dL, and group 5 (control with lead-free water): ALA-D erythrocyte: 17 ± 3.5 U/L and blood lead ≤ 5 mg/dL. In long bones (1000 ppm), radiopaque images were observed by mobilization of calcium and phosphorus in the diaphysis of them from lead, with modification of the bone marrow architecture.

Conclusions. The findings of this work allow affirming that the use of givers of sulphydryl groups more rosuvastatin would prevent the mobilization of calcium caused by lead; these associated drugs enhance their original therapeutic effects. Digital radiology is a sensitive method for evaluation structural changes caused by lead in bone.

Keywords: Lead - Experimental model - Bone - Rosuvastatin - N-adenosylmethionine

Resumo

Ação no osso de um doador de grupos sulfidrilo mais rosuvastatina em um modelo experimental de ratos expostos ao chumbo

Introdução. O chumbo é um metal que se acumula nos ossos, o tanque e remoção ainda estão fisiologia ativa de cálcio que está sujeita a fatores gerais, como a nutrição, exercícios e fatores específicos, tais como influências hormonais e metabólicas. Chumbo provoca alterações no perfil lipídico e de carboidratos. Para o tratamento de intoxicação, são drogas utilizadas, tais como grupos sulfidrilo doadores: N-adenosilmetionina e rosuvastatina usado para dislipidemias.

Objetivo. Num modelo animal de ratos expostos a 1000 ppm de acetato de chumbo determinar as alterações na estrutura do osso e o efeito de um doador sulfidrilo associado com rosuvastatina.

Materiais e métodos. Nós trabalhamos com ratos brancos adultos da cepa Wistar. Foram formados cinco grupos com N=6 cada um: grupo 1, intoxicado com 1000 ppm de acetato de chumbo (AcPb) durante um período de 1 mês; grupo 2, intoxicado com 1000 ppm de AcPb + tratamento com rosuvastatina (0,16 mg/kg/dia/rato, por via oral); grupo 3, intoxicado com 1000 ppm de AcPb + tratamento com N-adenosilmetionina (14 mg/kg/dia/rato, por via intramuscular); grupo 4, intoxicado com 1000 ppm de AcPb + tratamento com rosuvastatina (0,16 mg/kg/dia/rata) + N-adenosilmetionina (14 mg/kg/dia/rato), e grupo 5, o grupo de controle, com água livre de chumbo. Chumbo no sangue foi determinado por espectrofotometria de absorção electrothermal atomização-atômica e ALA-d eritrócitos (ácido delta amino levulínico desidratase) foi medido como um marcador biológico de exposição ao chumbo. Alta resolução radiologia digital foi usada para avaliar as alterações ósseas em ossos longos de cada animal, com uma espessura não superior a 1 cm. Equipamentos Radiologia Kodak Direct View Elite CR.

Resultados. A exposição de marcadores biológicos aos cinco grupos apresentou os seguintes resultados: grupo 1, ALA-D eritrocitária de $6,4 \pm 0,9$ U/L e de chumbo no sangue: $16,5 \pm 3,8$ mg/dL; grupo 2, ALA-D eritrocitária $5,9 \pm 0,9$ U/L e de chumbo no sangue: $15 \pm 2,8$ mg/dL; grupo 3, ALA-D eritrocitária: $7,6 \pm 0,8$ U/L e de chumbo no sangue: $13 \pm 2,5$ mg/dL; grupo 4, ALA-D eritrocitária: $8,2 \pm 0,8$ U/L e de chumbo no sangue: $11 \pm 0,8$ mg/dL, e grupo 5 (controle com água livre de chumbo): ALA-D eritrocitária: $17 \pm 3,5$ U/L e sangue levar ≤ 5 mg/dL. Nos ossos longos (1000 ppm), imagens radiopacas foram observadas através da mobilização de cálcio e de fósforo na diáfise deles a partir de chumbo, com a modificação da arquitetura da medula óssea.

Conclusões. Os resultados deste trabalho permitem afirmar que o uso de doadores de grupos sulfidrilo mais rosuvastatina impediria a mobilização de cálcio causada por chumbo; estes fármacos associados melhorar os seus efeitos terapêuticos originais. A radiologia digital é um método sensível para mudanças estruturais de avaliação causados pelo chumbo no osso.

Palavras-chave: Chumbo - Modelo experimental - Osso - Rosuvastatina - N-adenosilmetionina

Introducción

Son conocidos los efectos adversos del plomo sobre el organismo, aun en concentraciones bajas tiene efectos tóxicos en muchos órganos, sistemas y procesos fisiológicos. Las fuentes endógenas de plomo (depósito óseo) constituyen un peligro potencial, especialmente en poblaciones con exposición crónica, con el riesgo que significa la movilización del metal almacenado en el hueso en situaciones fisiopatológicas que aumentan la resorción ósea. Los huesos cumplen una doble función en el organismo por sus propiedades mecánicas y metabólicas, para lo cual el sistema esquelético está en constante remodelación. Por ser el principal compartimento mineral del cuerpo humano, el tejido óseo se ha convertido en un elemento importante en el estudio de la exposición acumulada a plomo. Los análisis químicos han revelado que, en los adultos, cerca del 95% del plomo en el cuerpo se almacena en los huesos; en los niños la cifra se aproxima al 70%¹. Desde hace muchos años, se ha reconocido que el plomo se acumula en el hueso, el depósito y la remoción en

el mismo, sigue la activa fisiología del calcio que está sometida a los efectos de factores generales, tales como nutrición, ejercicio y de factores específicos como los cambios hormonales y metabólicos.

Entre los elementos que modifican la fisiología del plomo están los factores de crecimiento, las proteínas derivadas del hueso y otras señales fisiológicas como el 1,25-dihidroxicalciferol, los estrógenos, la hormona paratiroidea, la calcitonina, la hormona del crecimiento, la prolactina, la tirotrópina y nutrientes como calcio, zinc y fósforo²⁻⁴. Es decir, la acumulación de plomo en hueso está influenciada prácticamente por todos los procesos que afectan el depósito o la movilización del calcio en el mismo^{5,6}.

La presencia de la mayoría de los metales pesados tóxicos en el cuerpo puede ser medida en laboratorios por análisis de sangre, orina o muestras de anatomía patológica. Sin embargo, la sensibilidad de las medidas varía de elemento en elemento, y más importante aún, las mediciones no siempre indican directamente la cantidad del metal en el órgano de acumulación o interacción. Por ejemplo, la determinación de plomo en sangre no mide depósito,

debido a que el metal tiene una vida media de 36 días. Se ha sugerido, que el plomo en hueso tiene una mayor relación con los niveles de plomo plasmático que el nivel de sangre completa⁷. La concentración de plomo en hueso es un biomarcador de exposición, tanto de dosis interna como de dosis biológica efectiva para tejidos como el óseo^{8,9}. Por otra parte, refleja acumulación de plomo de acuerdo a la exposición^{10,11}, a diferencia de la concentración en sangre que expresa los niveles de plomo circulante.

En radiografías óseas, las líneas de plomo aparecen como áreas de densidad aumentada en la porción distal de los huesos en crecimiento, sólo se observan después de exposiciones crónicas; el espesor y densidad de las líneas aumenta con la duración o cronicidad. Las líneas de plomo son más comunes de ver entre los 2 y los 5 años de edad, cuando el hueso crece rápidamente¹².

Por otro lado, al ser el plomo un metal acumulativo en hueso y causante de alteraciones en el perfil glucídico y lipídico, genera hipertensión arterial por mecanismos de lesión directa del endotelio o indirecta por lesión renal¹³. Se utilizan, para el tratamiento de la intoxicación, fármacos dadores de grupos sulfhidrilos como N-adenosilmetionina y rosuvastatina, empleada en las dislipidemias.

Los dadores de sulfhidrilos intervienen en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno, se caracterizan por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos, como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. Actúan mediante la reducción de radicales como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso y permiten minimizar los efectos tóxicos e inflamatorios que genera el metal^{14,15}.

Rosuvastatina es una estatina sintética con propiedades farmacológicas favorables en la dislipidemia generada por el metal. Las estatinas producen un efecto más allá de disminuir el LDL-c (*low density lipoprotein-cholesterol*: lipoproteínas de baja densidad-colesterol). Generan una mejoría de la función endotelial, con incremento del óxido nítrico y poseen propiedades antioxidantes y de inhibición de la respuesta inflamatoria. Pero su efecto local en hueso todavía debe ser investigado¹⁶. Datos experimentales y clínicos sugieren que las estatinas pueden proteger al hueso inhibiendo la resorción ósea o estimulando la formación ósea. Aunque las estatinas inhiben la producción de interleucina-6 de diferentes tipos de células, en la actualidad no existen datos en osteoblastos¹⁷. Interleucina-6 es producida por los osteoblastos y potentemente estimula la activación de los osteoclastos a desempeñar un papel clave en la resorción ósea normal, así como en la osteoporosis posmenopáusica, basada en la inflamación.

No se conoce si la asociación de dadores de sulfhidrilos (rosuvastatina) tiene efecto en las alteraciones óseas generadas por el metal.

Objetivos

En un modelo animal de ratas expuestas a 1000 ppm de acetato de plomo, determinar alteraciones en la estructura

ósea y el efecto de un dador de sulfhidrilos asociado a rosuvastatina.

Material y método

Se trabajó con ratas blancas adultas, de la cepa Wistar, alimentadas con dieta estándar y agua *ad libitum*, las mismas fueron mantenidas a temperatura ambiente constante entre $22^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, con humedad relativa ambiente del 50% y ciclos de luz/oscuridad con intervalos de 12 horas de 7 a 19 horas y 19 a 7 horas. Se formaron cinco grupos con N= 6 cada uno: grupo 1, intoxicado con 1000 ppm de acetato de plomo (Ac Pb) durante un período de tiempo de 1 mes; grupo 2, intoxicado con 1000 ppm de AcPb + tratamiento con rosuvastatina (0,16 mg/kg/día/rata, vía oral); grupo 3, intoxicado con 1000 ppm + tratamiento con N-adenosilmetionina (14 mg/kg/día/rata, intramuscular); grupo 4, intoxicado con 1000 ppm + tratamiento con rosuvastatina (0,16mg/kg/día/rata) + N-adenosilmetionina (14 mg/kg/día/rata), y grupo 5, control con agua libre de plomo.

Se respetaron las recomendaciones del Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN), Farmacia y Bioquímica, y Ciencias Veterinarias; y por la Carrera de Técnicos para Bioterio de la Universidad Nacional de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina)¹⁸, la Guía para el uso de animales de laboratorio del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia¹⁹ y las de la Organización Mundial de la Salud²⁰.

Se recolectó sangre venosa colocada en tubos heparinizados para la determinación de plumbemia por espectrofotometría de absorción atómica-atomización electrotrémica en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Toxicología y Química Legal, Universidad de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina). La misma fue realizada una vez cumplido el período de tiempo establecido. Se determinó ALA-D eritrocitaria (ácido delta amino levulínico deshidratasa), método espectrofotométrico de Burch, H.B. and Siegel, A.L. (valores de referencia 15 a 30 U/L)²¹, como marcadores biológicos de exposición a plomo.

Para valorar las alteraciones óseas se utilizó radiología digital de alta resolución en huesos largos de cada uno de los animales, con un caliper de 1 cm (Equipo de Radiodiagnóstico *KODAK DIRECT VIEW ELITE CR* con impresora 5800 laser imager).

Resultados

La exposición de marcadores biológicos a los cinco grupos arrojaron los siguientes resultados: grupo 1, ALA-D eritrocitaria: $6,4 \pm 0,9$ U/L y plumbemia: $16,5 \pm 3,8$ µg/dL; grupo 2, ALA-D eritrocitaria: $5,9 \pm 0,9$ U/L y plumbemia: $15 \pm 2,8$ µg/dL; grupo 3, ALA-D eritrocitaria: $7,6 \pm 0,8$ U/L y plumbemia: $13 \pm 2,5$ µg/dL; grupo 4, ALA-D eritrocitaria: $8,2 \pm 0,8$ U/L y plumbemia: $11 \pm 0,8$ µg/dL,



Figura 1. Ratas control sin plomo.

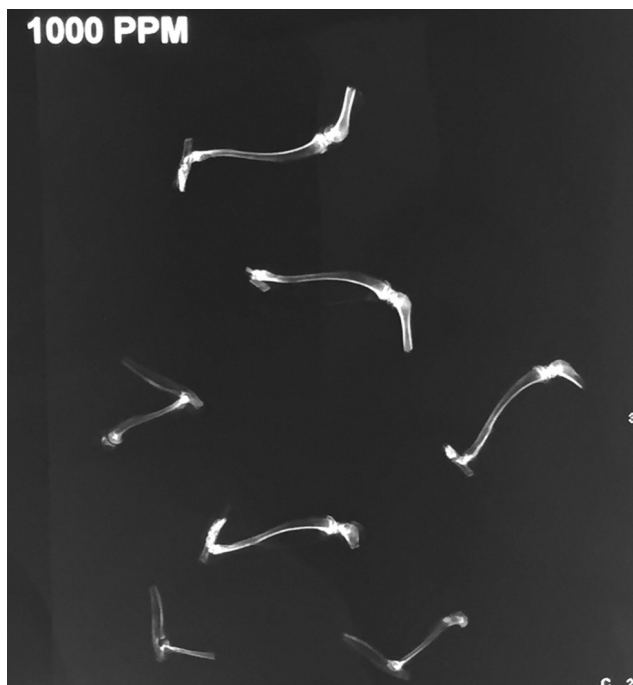


Figura 2. Ratas con 1000 ppm.

y grupo 5 (control con agua libre de plomo): ALA-D eritrocitaria: $17 \pm 3,5$ U/L y plumbemia ≤ 5 $\mu\text{g/dL}$ (Tabla 1).

Radiología digital

En huesos largos (con 1000 ppm), se observó imágenes radiopacas por movilización de calcio y fósforo en las diáfisis de los mismos, con modificación de la arquitectura de la medular. Estas imágenes son más intensas en la zona adyacente a la articulación. La placa mostró aumento de densidad ósea en la compacta de huesos largos por depósito de calcio; desplazado por el plomo. Se observó alterada la diáfisis de los huesos largos, con severa invasión del canal medular por calcio (Figura 2).

Estas alteraciones no se encuentran en el grupo control que presenta espesores conservados de compacta con

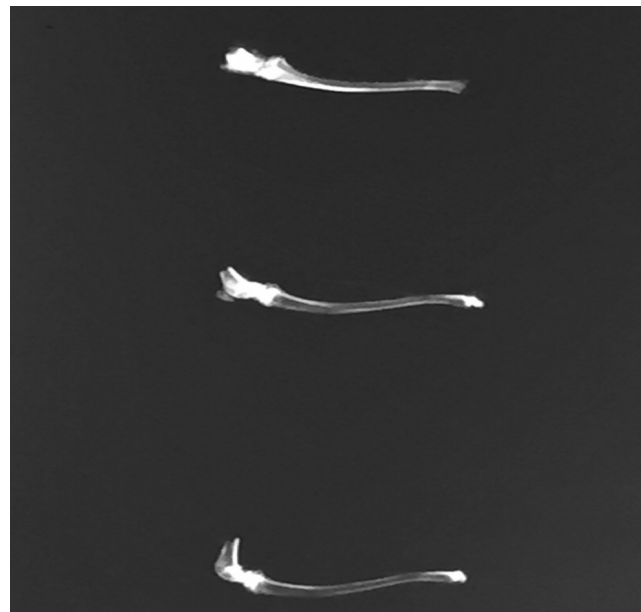


Figura 3. Ratas con 1000 ppm +N adenosil metionina.



Figura 4. Ratas con 1000 ppm + rosuvastatina.

radiotransparencias de la medula ósea de características habituales (Figura 1).

Los huesos largos de los grupos tratados con rosuvastatina o N adenosil-metionina evidenciaron pérdida del componente mineral con adelgazamiento de la compacta, esto es evidente en ambos grupos (Figuras 3 y 4).

Los huesos largos del grupo tratado con la asociación de fármacos no sólo no evidenciaron alteraciones en la

Tabla 1. Marcadores biológicos de exposición a subacetato de Plomo (AcPb)

RATAS	ALA-D (U/L)	PLOMBEMIA ($\mu\text{g/dl}$)
Ratas controles	$17 \pm 3,5$	≤ 5
Ratas c/ 1000 ppm AcPb	$6,4 \pm 0,9$	$16,5 \pm 3,8$
Ratas c/ 1000 ppm AcPb + rosuvastatina	$5,9 \pm 0,9$	$15 \pm 2,8$
Ratas c/ 1000 ppm AcPb + N-adenosil metionina	$7,6 \pm 0,8$	$13 \pm 2,5$
Ratas c/ 1000 ppm AcPb + rosuvastatina + N-adenosil metionina	$8,2 \pm 0,8$	$11 \pm 0,8$



Figura 5. Ratas con 1000 ppm + N adenosil metionina + rosuvastatina.

estructura ósea, sino que a nivel de huesos femorales se observó aumento de la densidad ósea (Figura 5).

Discusión

Los hallazgos de este trabajo permiten afirmar que la utilización de dadores de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina evitaría la movilización de calcio ocasionada por el plomo. Estos fármacos asociados, potencian sus efectos terapéuticos originales.

Las estatinas han demostrado producir una disminución en las tasas de eventos cardiovasculares, un efecto que se asume a menudo por ser relacionado con sus propiedades hipolipemiantes. Sin embargo, existen evidencias de los efectos llamados pleiotrópicos²², independientes de la reducción de lípidos, podrían explicar parcialmente, algunos de los efectos clínicos beneficiosos. Las conocidas ventajas del tratamiento con estatinas pueden ser causadas por la influencia sobre las células progenitoras de médula ósea, por lo que su acción sobre hueso en la intoxicación con plomo podría estar asociada a la composición característica de los huesos largos que contienen médula ósea amarilla y médula ósea roja. Las estatinas tienen un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea (DMO) y magra masa. En algunos estudios de adultos y pruebas funcionales, revelaron que rosuvastatina exhibe efectos neuroprotectores significativos contra lesiones de la médula espinal^{23,24}. La mayoría de los tratamientos actuales disponibles se limitan a la prevención o retraso de la pérdida de hueso en lugar de mejorar la formación ósea. Descubrimientos recientes de las estatinas (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) como agentes anabolizantes del hueso ha estimulado mucho interés entre investigadores básicos y clínicos del hueso. En un estudio que incluyó

casi 18.000 adultos mayores, fueron seleccionados para tomar rosuvastatina o un placebo inactivo. De las 431 fracturas durante el estudio, 221 estaban entre aquellos que toman la estatina y 210 fueron entre personas que tomaban placebo²⁵. En el estudio *Stopping Atherosclerosis and Treating Unhealthy bone with Rosuvastatin in HIV* (Saturno-VIH), ensayo aleatorio, controlado con placebo para evaluar el efecto de las estatinas sobre los marcadores de salud cardiovascular y hueso en personas con VIH, en la semana 48, los participantes que tomaron rosuvastatina tuvieron un aumento significativo en la DMO de cadera total (significa +0,6%), mientras que el grupo placebo vio una disminución (-0,6%). Cambios en la densidad ósea del trocánter de la articulación de la cadera también fueron significativamente más favorables en los tratados con rosuvastatina (0,9% vs -0,7%)^{26,27}.

Conclusiones

La optimización de dosis puede ayudar a aumentar la biodisponibilidad y la distribución de las estatinas en el microambiente óseo²⁸. No se conoce cuál o cuáles son los mecanismos que regulan estos eventos, ni cómo está modulada por las estatinas.

Por otro lado, se ha visto que la asociación de los dos fármacos potencia los efectos beneficiosos sobre el hueso, no es conocida la acción directa de los dadores de grupos sulfhidrilos sobre estructuras óseas. Éstos al tener un débil efecto quelante permitirían una disminución del nivel de plomo en sangre, atenuando el efecto tóxico²⁹.

En los últimos años, se ha incrementado el interés por descubrir y validar marcadores biológicos para conocer mejor los mecanismos de toxicidad del plomo.

La búsqueda de nuevas metodologías para la medición de plomo en hueso, no sólo permitirá avanzar en el conocimiento de los efectos tóxicos crónicos de este metal, sino también descubrir posibles intervenciones terapéuticas. La radiología digital puede ser considerada como un método sensible para evaluación de alteraciones estructurales producidas por plomo en hueso.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, Hernández-Avila M. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. *Salud Pública Mex* 1998; 40:359-368.

2. Silbergeld EK. Lead in bone: Implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991; 91:63-70.
3. Marks SC, Popoff SN. Bone cell biology: The regulation of development structure and function in the skeleton. *Am J Anat* 1988; 183:1-44.
4. Sauk JJ, Somerman MJ. Physiology of bone: Mineral compartment proteins as candidates for environmental perturbation by lead. *Environ Health Perspect* 1991; 91:9-16.
5. Hu H, Milder F, Burger D. X-Ray fluorescence: Issues surrounding the application of a new tool for measuring lead burden. *Environ Res* 1989; 49:295-317.
6. Rosen JF, Markowitz ME, Bijur ST, Jenks ST, Wielopolski L, Kalef-Ezra JA et al. Sequential measurements of bone lead content by L-X-Ray fluorescence in CaNa₂-EDTA-treated lead-toxic children. *Environ Health Perspect* 1991; 93:271-277.
7. Hu H, Watanabe H, Payton M, Korrick KS, Rotnitzky A. The relationship between bone lead and hemoglobin. *JAMA* 1994; 272:1512-1517.
8. Gerhardsson L, Attewell R, Chettle DR, Englyst V, Lundström NG, Nordberg GF et al. In vivo measurements of lead in bone in long-term exposed lead smelters workers. *Arch Environ Health* 1993; 48:147-156.
9. Schulte PA, Perera FP. Molecular epidemiology. Principles and practices. San Diego (CA): Academic Press, 1993.
10. Silbergeld E, Sauk J, Somerman M, Todd A, MacNeill F, Fowler B et al. Lead in bone: Storage site, exposure source and target organ. *Neurotoxicology* 1993; 14(2-3): 225-236.
11. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect* 1991; 91:17-32.
12. Homan CS, Brogan GX, Scott Orava R: Lead Toxicity. In: Emergency Toxicology. Second edition. Edited by Peter Viccellio. 1998, by Lippincott-Raven Publishers. Pp 363-378.
13. Feldman, G; Chain, S; Soria, N; Bautista, N; Martínez Riera, N, Presencia de Síndrome metabólico en ratas inducido por distintas concentraciones de plomo” *Insuf Card* 2011; 6, (3): 112-116 .
14. Gillissen A Grundlagen der Antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und DessenTherapeutische EinsatzmSglichkeiten *Pneumologie* 2011;65(9):549-557.
15. Lorenzo P, Ladero J.M. Drogadependencia: 2009. Ed Medica Panamericana 3 Edicion ISBN: 978-84-9835-176-7.
16. Monjo M, Rubert M, Wohlfahrt JC, Rønold HJ, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. In vivo performance of absorbable collagen sponges with rosuvastatin in critical-size cortical bone defects. *Acta Biomater* 2010; 6(4):1405-12.
17. Lazzerini PE, Capperucci C, Spreafico A, Capecchi PL, et al Rosuvastatin inhibits spontaneous and IL-1 β -induced interleukin-6 production from human cultured osteoblastic cells. *Joint Bone Spine* 2013; 80(2):195-200.
18. Rosenkranz A. Curso sobre animales de laboratorio. Módulo I a IV. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Farmacia y Bioquímica, y Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires, Argentina 2003.
19. Mrad de Osorio A, Rosenkranz A. Guía para el uso de animales de laboratorio. Parte I. Dpto. de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 1990.
20. World Health Organization (WHO) and International Council for Laboratory Animal Sciences (ICLAS). Guidelines for breeding and care of laboratory animals. WHO: Document- WHO/ Zoon. /93. 169 Ginebra, 1993.
21. Burch H, Siegel A. Improved method for measurement of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in human erythrocytes. *Rev Clin Chem* 1971;17:1038-41..
22. Zacà V1, Mishra S, Gupta RC, Rastogi S, Sabbah HN. Pleiotropic effects of long-term monotherapy with rosuvastatin in dogs with moderate heart failure. *Cardiology* 2012;123(3):160-7.
23. Erlandson KM1, Jiang Y, Debanne SM, McComsey GA. Effects of randomized rosuvastatin compared with placebo on bone and body composition among HIV-infected adults. *AIDS*. 2015 14;29(2):175-82.
24. Kahveci R, Gökçe EC, Gürer B, Gökçe A, Kisa U, et al. Neuroprotective effects of rosuvastatin against traumatic spinal cord injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 741:45-54.
25. Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ, Solomon DH, Ridker PM. Statin Therapy and Risk of Fracture: Results From the JUPITER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (2): 171-177.
26. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. High-Dose Vitamin D and Calcium Attenuates Bone Loss With ART Initiation: Results From ACTG A5280. 21st conference on retroviruses and opportunistic infections (croi 2014). Boston, March 3-6, 2014. abstract 133.
27. McComsey GA, Jiang Y, Erlandson KM, et al. Rosuvastatin Improves Hip Bone Mineral Density But Worsens Insulin Resistance. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6, 2014. Abstract 134.
28. Jadhav SB1, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(1):3-18.
29. Flora SJ, Pande M, Kankan GM, Menta A. Lead induced oxidative stress and its recovery following co-administration of melatonin or N-acetylcysteine during chelation with succimer in male rats. *Cell Mol Biol* 2004; 50:543-551.