

## RESÚMENES DE CONFERENCIAS DEL 8<sup>VO</sup> CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA

### SIMPOSIO DE VITAMINA D

#### Acciones genómicas y no genómicas de vitamina D en enfermedades inflamatorias

Dr. Walter Manucha

Director Laboratorio de Farmacología Experimental Básica y Traslacional (IMBECU). Mendoza

Vicedirector Centro Científico y Tecnológico de Mendoza (CCT, CONICET). Mendoza

La vitamina D ejerce un amplio espectro de acciones extra esqueléticas, destacando su rol en la regulación de la inflamación. Tradicionalmente asociada a la regulación transcripcional mediada por su receptor (VDR), y más recientemente, se suman las vías no genómicas. Estas últimas, basadas en por ejemplo en interacciones proteína-proteína, permiten respuestas celulares inmediatas.

Respecto a la vía genómica, el complejo VDR-ligando recluta coactivadores y correpresores, lo que facilita o inhibe la transcripción de genes diana. Entre las vías de señalización activadas por el VDR se encuentran la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de NF- $\kappa$ B. Además, las modificaciones postraduccionales del VDR, como la fosforilación, pueden influir en su actividad transcripcional.

De interés, en el contexto de las enfermedades inflamatorias, la vitamina D emerge como un potente modulador de la respuesta inmune. Al interactuar con células inmunitarias como macrófagos, linfocitos T y células dendríticas, induce la producción de citoquinas antiinflamatorias y suprime la síntesis de aquellas proinflamatorias. Además, promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores, células clave en la resolución de la inflamación.

La vitamina D también ejerce efectos epigenéticos, modulando la expresión génica a largo plazo a través de modificaciones en el ADN y las histonas. La metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, como la acetilación y la metilación, pueden ser influenciadas por la vitamina D. Estas acciones podrían explicar la persistencia de los efectos de la vitamina D, incluso después de que los niveles séricos hayan retornado a la normalidad.

A pesar de las limitaciones, el potencial terapéutico de la vitamina D es innegable. No obstante, se requieren más investigaciones para elucidar completamente los mecanismos moleculares subyacentes a sus acciones y optimizar su uso clínico.

En conclusión, la vitamina D se revela como una molécula pleiotrópica con un profundo impacto en la fisiología y la patogénesis de diversas enfermedades, incluyendo aquellas de base inflamatoria. Su capacidad para modular tanto respuestas genómicas como no genómicas, así como sus efectos epigenéticos, la posicionan como una prometedora diana terapéutica. Sin embargo, se requieren más estudios para elucidar completamente los mecanismos moleculares subyacentes a sus acciones y optimizar su uso clínico.

#### Déficit in útero de vitamina D y consecuencias metabólicas

Dra. Adriana Dusso

Investigadora en Vitamina D.

División de Endocrinología. Washington University.

El hallazgo de que las enfermedades metabólicas del adulto pueden tener un origen fetal ha impulsado la búsqueda de terapias que corrijan los factores determinantes de las alteraciones del genoma fetal. En nuestro laboratorio demostramos que la deficiencia materna de vitamina D es uno de esos factores, ya que provoca una programación anómala de las células inmunes embrionarias que induce diabetes tipo 2.



De hecho, el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) de fetos con deficiencia de vitamina D es suficiente para inducir diabetes en ratones adultos con niveles normales de vitamina D. La clave molecular reside en la supresión epigenética del gen *Jarid2* en las CMH, lo que activa la vía *Mef2/PGC1 $\alpha$* .

Estas alteraciones epigenéticas persisten en la médula ósea y, consecuentemente, en los macrófagos peritoneales que infiltran el tejido adiposo del ratón receptor. El aumento de la secreción del micro ARN 106b-5p por estos macrófagos es la causa de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, como consecuencia de la inhibición de subunidades catalíticas y regulatorias específicas (PIK3, AKT) de esta vía de señalización.

Es crucial destacar que la deficiencia materna de vitamina D induce cambios epigenéticos idénticos en monocitos humanos de sangre de cordón umbilical, causando resistencia a la insulina *ex vivo*.

En conclusión, la deficiencia de vitamina D durante el desarrollo embrionario desencadena cambios epigenéticos con un impacto significativo en el metabolismo sistémico.

#### **Vitamina D: Controversias actuales. Manejo en la práctica clínica. Discusión de GPC.**

Dra. Beatriz Oliveri.

Investigadora del CONICET-INIGEM (UBA -CONICET) Hospital de Clínicas JSM. Ex presidente de AAOMM

Dr. José Luis Mansur

Médico especialista en Endocrinología y Osteología. Ex presidente de la SAO

En 2010-2011 el Instituto de Medicina de EEUU (IOM) propuso categorías de niveles de 25OHD e ingestas diarias recomendadas de VD (DRI) para alcanzar salud ósea y al mismo tiempo los Expertos de la Sociedad de Endocrinología (ES) del mismo país publicó guías para evaluar, prevenir y tratar la deficiencia de VD, con diferentes niveles, dosis mayores de VD e introdujo la importancia de esta hormona no sólo para salud ósea sino para otras acciones. Desde entonces se han escrito múltiples guías y consensos sobre el tema, hasta que en 2024 volvió a actualizarse el debate con la publicación de varias guías. La de ES, que aclara que no fueron diseñadas para reemplazar las DRI, recomienda suplementaciones empíricas, sin medición previa de 25OHD, en grupos especificados: 1) chicos y adolescentes para disminuir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio, además de raquitismo. 2) mayores de 75 años para disminuir mortalidad. 3) embarazadas para menor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso para edad gestacional. 4) prediabéticos para prevenir el paso a diabetes si se alcanza un valor de 40 ng/ml. Para el resto de la población considera las DRI clásicas y sugiere no medir 25OHD. En cambio, el documento del grupo de Expertos sugiere no medir 25OHD como screening universal, pero si en muchas situaciones de riesgo de deficiencia de VD. Basados en los análisis post-hoc de mega trials concluye en la importancia en acciones extraesqueléticas y el link entre VD, sistema inmune y desarrollo de diabetes tipo II, ECV y mortalidad. En cuanto a salud ósea marca la disminución de fracturas con suplementación con Ca y VD en adultos mayores. La posología aconsejada es la diaria de VD3 oral, pero intervalos mayores (hasta 4 meses) pueden ser necesarios para favorecer cumplimiento y efecto. Aclara el uso de otras formas de VD: calcifediol, calcitriol, alfalcidol y VD parenteral para situaciones muy específicas.

Nuestra posición es medir 25OHD en los grupos de riesgo. La clasificación en niveles es útil para marcar tanto la deficiencia a tratar (< 20 ng/ml), como para los niveles de 25OHD a alcanzar. Para la salud ósea niveles de 20-30 ng/ml estarían en rango óptimo, pero para la prevención como para mejorar la evolución de múltiples enfermedades: inmunológicas, reumáticas, cáncer, prediabetes, etc), los niveles serían mayores: 40-60 ng/ml. En cuanto a cómo alcanzarlos proponemos una fase de carga o repleción y una posterior de mantenimiento. Las dosis a utilizar serán personalizadas, teniendo en cuenta la presencia o no de obesidad, los niveles basales de los pacientes, la patología que presenten, y los niveles óptimos a alcanzar.

## **MESA REDONDA: DIETAS Y SALUD ÓSEA**

### **Dietas veganas y riesgo de fracturas.**

Dr. Ariel Kraselnik

Director posgrado Nutrición Basada en Plantas. FCM-UNR. Rosario

Metanálisis de estudios observacionales indican que la densidad mineral ósea es levemente más baja en personas con dietas vegetariana. No obstante, estos estudios adolecen de múltiples limitaciones, como el agrupamiento de vegetarianos y veganos, y un insuficiente o nulo ajuste por covariables importantes.

Grandes estudios prospectivos, incluyendo el EPIC-Oxford y el Adventist Health Study-2 (AHS-2), observan un mayor riesgo de fracturas con dietas vegetarianas, sobre todo veganas, respecto a dietas que incluyen carnes. La población de mayor riesgo serían las mujeres veganas, postmenopáusicas, con IMC normal/bajo, y bajos niveles de actividad física. Al menos parte del mayor riesgo de fracturas se debería a un menor IMC, y una menor ingesta calcio, vitamina D y proteínas. No obstante, el mayor riesgo de fracturas en veganos se mantuvo más elevado y estadísticamente significativo incluso considerando una ingesta de calcio y proteínas adecuada en los modelos de ajuste multivariado. La suplementación de vitamina D + calcio en dosis bajas a moderadas podría reducir o incluso eliminar el riesgo de fracturas (especialmente en mujeres adultas que siguen una dieta vegana) aunque se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.

### **Aportes de nutrientes no lácteos.**

Lic. Rocío Hernández.

Licenciada en Nutrición, psicóloga social.

Directora del Posgrado de Nutrición Basada en plantas. Salud, ética y Soberanía alimentaria, UNR. Rosario

En personas que no incluyen lácteos en su dieta, la ingesta de calcio puede verse marcadamente reducida, ya que los lácteos suelen ser la principal fuente de este mineral en la dieta occidental. Los estudios indican que las personas que siguen dietas veganas suelen tener un consumo promedio sensiblemente más bajo que aquellas que incluyen lácteos. Se debe tener presente que la salud ósea es multifactorial, y que no se la debe asociar únicamente a la ingesta de un nutriente (calcio) o de un alimento (lácteos). De hecho, la evidencia a la fecha no muestra una asociación protectora ni del calcio ni de lácteos, respecto al riesgo de fracturas.

El reino vegetal es abundante en calcio, aunque su biodisponibilidad varía según el contenido de oxalatos, fitatos y fibra de los alimentos. Algunas fuentes de calcio vegetal son verduras crucíferas, semillas de sésamo, chía y amapola, higos secos y naranjas. Son de gran importancia los alimentos enriquecidos (como el tofu, que se suele realizar con sales de calcio) o fortificados con este mineral, como las leches y yogures vegetales comerciales.

## **SIMPOSIO: OBESIDAD Y HUESO**

### **Efectos óseos de la obesidad**

Dra. Evelin Mingote

Médica especialista en Medicina Interna, Endocrinología y Metabolismo (UBA)

Staff Metabolismo Óseo y Mineral del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital César Milstein

Debido al aumento de su prevalencia, obesidad y osteoporosis se han convertido en importantes problemas de salud mundial en las últimas décadas.

La creencia inicial sobre el papel favorable de la obesidad en el metabolismo óseo se sustentaba principalmente en la correlación positiva entre la densidad mineral ósea y el índice de masa corporal. Posteriormente numerosos estudios mostraron una alta prevalencia de obesidad en mujeres postmenopáusicas con fracturas por fragilidad.



El riesgo de fractura en adultos obesos no es el mismo en todas las localizaciones del esqueleto y parece depender del sitio. También se ha observado un cambio en el patrón de las fracturas según la distribución de la grasa.

La interacción entre la obesidad y el metabolismo óseo es compleja, contradictoria y no se comprende completamente. Se han propuesto diversos mecanismos mecánicos, bioquímicos y hormonales para explicar la asociación entre obesidad y hueso. Si bien el aumento de la carga mecánica y el exceso de tejidos blandos alrededor de los tejidos axiales tiene efectos positivos sobre la salud ósea, existen también numerosos mecanismos con efecto óseo deletéreo. La inflamación crónica sistémica leve y el aumento de la adipogénesis de la médula ósea podrían conducir a una disminución de la masa ósea en personas obesas. Por otra parte podemos enumerar un aumento del riesgo y patrón de las caídas, sedentarismo, sarcopenia, deficiencia de vitamina D, alteración de las adipocinas y del microbiota, entre otros.

A pesar del creciente aumento de la incidencia de obesidad y su demostrado impacto en la salud esquelética, las personas con obesidad son subdiagnosticadas y subtratadas, por lo cual resulta imprescindible poder contar con herramientas para poder minimizar el daño óseo en esta población.

#### **¿Se puede evitar la pérdida ósea asociada a la cirugía bariátrica?**

Dra. Paula Rey

Médica de Staff del Instituto de Investigaciones Metabólicas

La importancia de la evaluación nutricional, detectar desórdenes alimentarios, identificar los factores de riesgo para fragilidad ósea previa a la cirugía bariátrica es crucial para el mejor resultado posterior y permite individualizar la decisión del tipo de cirugía más conveniente. El manejo nutricional post cirugía inmediata y a largo plazo es además el factor principal del éxito sostenido. Los cambios en la microbiota intestinal y los diferentes grados de malabsorción que causa esta cirugía son determinantes de la salud ósea. En la obesidad predomina la hipovitaminosis D, con hiperparatiroidismo en el 50% de los pacientes, y riesgo de resistencia a la PTH. Las fracturas son más frecuentes a nivel de miembros superiores. Hay menor formación de tejido óseo, mayor activación de unidades de reparación mediadas por adipocinas y la inflamación general que impone el órgano adiposo. La cirugía bariátrica disminuye la absorción de calcio y vitamina D. Esto origina un hiperparatiroidismo secundario. El bypass en Y de Roux, implica mayor malabsorción. La pérdida de densidad mineral ósea puede ser del 7 al 8% anual tanto en columna como en cadera, pérdida que una mujer normal en postmenopausia sufre en 4 años. El deterioro en las gastrectomías en manga causa casi igual impacto negativo óseo que la cirugía con mayor malabsorción. Los marcadores de resorción ósea se elevan. Un factor que asegura salud ósea es la nutrición proteica, se controla con albuminemia, debe ser igual o mayor a 3,5 g/%. Seis meses antes de la cirugía, medición de vitamina D. Corrección suficiente con 5000 unidades diarias, aporte de calcio 1,2 a 1,5 g/día y estricto plan de ejercicio. Intentar obtener una medición de la densidad mineral ósea. HRpQCT es el método ideal. Luego de la cirugía, etapas inmediatas y a largo plazo, siempre con aporte de calcio, vitamina D y ejercicio. Por 2 años cada 6 meses seguimiento con calcemia, albúmina, PTH, vitamina D y anual medición de densidad ósea. Es imperativo el manejo multidisciplinario. Evitar la desnutrición proteica y el inadecuado aporte de calcio y vitamina d. El ejercicio es imprescindible. No todos tienen igual deterioro, según el tipo de cirugía, el descenso de peso brusco con pérdida inevitable de masa muscular asociada, y la población en riesgo pre-cirugía para fracturas.

## CONFERENCIA PLENARIA

### Nuevas perspectivas sobre el mecanismo de las metástasis óseas

Dra. Patricia Juárez Camacho

Investigadora Titular, Grupo Cáncer y Hueso. Departamento de Innovación Biomédica. Centro de Investigación Científica y Superior de Ensenada Baja California, México.

Las células provenientes de ciertos tipos de tumores sólidos metastatizan al hueso e inducen lesiones osteolíticas y/u osteoblásticas. En el caso de cáncer de mama, más del 70% de los pacientes en un estadio avanzado desarrollarán metástasis ósea. Previo a la metástasis, los tumores primarios pueden dar pie a la formación de un nicho pre-metastásico. El nicho pre-metastásico hace referencia al acondicionamiento del sitio de metástasis. El tumor primario libera factores que migran directamente de células progenitoras hematopoyéticas a partir de la medula ósea a sitios específicos para el crecimiento metastásico, y preparan el nuevo sitio para la subsecuente colonización de células tumorales. Las células tumorales pueden diseminarse tempranamente, pero permanecen latentes en el hueso, a menudo durante años. Las interacciones con células óseas, como los osteoblastos y las células madre hematopoyéticas, promueven la latencia. La aparición de metástasis óseas suele asociarse con un mal pronóstico. Las consecuencias de las metástasis óseas suelen ser devastadoras y, una vez que los tumores metastatizan al hueso, son incurables y causan complicaciones esqueléticas, como dolor intenso, fracturas, compresión de nervios espinales y parálisis.

La prevención y el manejo de las metástasis óseas son esenciales en los protocolos de tratamiento del cáncer. Sin embargo, las alternativas terapéuticas actuales para pacientes con enfermedad metastásica ósea tienen una eficacia limitada y pueden aumentar la morbilidad. Como resultado, la mayoría de los tratamientos modernos son principalmente paliativos.

El microambiente óseo puede inhibir el crecimiento tumoral al inducir la latencia y suprimir procesos como la angiogénesis y la respuesta inmunitaria. Una comprensión más profunda de la interacción entre las células tumorales y el microambiente óseo es crucial para crear nuevas terapias que mejoren la calidad de vida de los pacientes y los resultados clínicos.

En esta plática, disertaremos sobre los mecanismos moleculares y celulares que facilitan la metástasis ósea, cómo las células tumorales metastatizan al hueso y las interacciones entre las células tumorales y el microambiente óseo, así como diversas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la metástasis ósea.

### Mesa redonda. Hematólogos y osteólogos: Complicaciones óseas de enfermedades hematológicas

#### Metástasis óseas. ¿Qué debemos hacer?

Dra. Ana Galich

Médica Endocrinóloga

Sector de Osteopatías Metabólicas del Hospital Italiano de Buenos Aires

Agentes antirresortivos en metástasis óseas. Las metástasis óseas (MTS) representan una complicación común y devastadora de numerosos tumores sólidos, en especial el cáncer de mama (CM), próstata (CP) y pulmón.

Los principales agentes antirresortivos empleados son el ácido zoledrónico (ZA) y denosumab (Dmab). Ambos demostraron eficacia en prevención de eventos óseos relacionados (SREs), presentando diferencias en toxicidad y perfil clínico.

Dmab fue superior en retrasar el primer SRE y reducir el número total de SREs respecto ZA, en tumores sólidos. En CP resistente a castración y CM metastásico, la eficacia de Dmab fue mayor o similar a ZA, con mejor control del dolor y menor uso de opioides. En prevención de MTS en enfermedad precoz (adjuvancia), ZA tiene un rol más definido. En CM precoz, Dmab no mostró beneficio en sobrevida ni en reducción de recurrencia ósea.

Dmab y ZA comparten efectos adversos como hipocalcemia y osteonecrosis de mandíbula (ONM). Según datos de



vigilancia postmarketing (FAERS), ZA se asocia a mayor frecuencia de ONM y a reacciones inflamatorias intensas. Dmab parece ser menos inmunosupresor, preservando las células  $\gamma\delta$ T y T activadas, mientras que ZA induce reducción significativa de estas células. La recuperación de ONM es mejor con Dmab, aunque ambos presentan riesgo acumulativo según duración del tratamiento.

Se evaluó ZA administrado cada 12 semanas en MTS controladas, sin pérdida de eficacia, y con menor toxicidad renal y sistémica. No existen datos que respalden el uso de Dmab con frecuencia mayor a mensual. Dada su vida media y mecanismo, espaciar su administración puede aumentar el riesgo de rebote de resorción ósea.

Los biosimilares de Dmab, han demostrado ser alternativas eficaces y seguras para el tratamiento de MTS en tumores sólidos. Son potencialmente más accesibles, manteniendo la eficacia en la prevención de eventos esqueléticos.

En paralelo, algunos microRNAs como miR-10b, miR-21 y miR-203, están implicados directamente en la predisposición o inhibición de MTS. La detección de esos miRNAs podría anticipar el riesgo de MTS antes de ser clínicamente evidente, abriendo nuevas oportunidades.

Conclusión: La elección entre ZA y Dmab dependerá del paciente, la función renal, adherencia esperada, riesgo de hipocalcemia y la presencia previa de ONM. Dmab ofrece mayor eficacia en prevenir SREs en enfermedad avanzada. ZA tiene un rol importante por menor costo y eficacia comprobada en adyuvancia.

## CONFERENCIA PLENARIA

### Entendiendo la intrincada relación entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias con la salud ósea.

Dra. Lilian Plotkin

Profesora del departamento de Anatomía, Biología Celular y Fisiología y Decana Asistente en la Oficina de Asuntos Académicos y Desarrollo Profesional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, USA.

Estudios básicos y de poblaciones han demostrado una compleja relación entre la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis, dos condiciones que son prevalentes en la población envejecida y llevan al deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Estas dos condiciones comparten similitudes, incluyendo vías de señalización compartidas, mecanismos inflamatorios y oxidativos y deficiencias hormonales. Además, existen mecanismos similares, incluyendo la deposición de beta amiloide, la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y la deficiencia de

estrógenos. Nuestro trabajo, en particular, se ha enfocado en el efecto de una variante del gen "Receptor desencadenante expresado en células mieloides 2" (TREM2). Variaciones de este gen se encuentran en individuos con defectos cognitivos y con trastornos óseos, otro componente común entre las dos condiciones. Nosotros demostramos que la variante R47H del gen resulta en deficiencias en el sistema musculoesquelético, presentes en ratones hembra y no machos, coincidente con la mayor frecuencia de la enfermedad de Alzheimer en mujeres.

En general, los mecanismos y factores de riesgo compartidos asociados con la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis resultan en un gran porcentaje de pacientes desarrollando ambas enfermedades. En humanos, la literatura previa ha establecido que la progresión de la enfermedad de Alzheimer aumenta el riesgo de sufrir una fractura. Los hallazgos recientes demuestran que lo contrario también puede ser cierto, sugiriendo que una fractura temprana en el curso de la vida puede predisponer a una persona a desarrollar enfermedad de Alzheimer debido a la activación de estos mecanismos compartidos. El descubrimiento de estas similitudes guía además el desarrollo de nuevos tratamientos en los que se aborden ambas condiciones. Basados en la literatura actual, se puede postular que la ocurrencia de fracturas y el mecanismo detrás de la curación de fracturas pueden predisponer a una persona a desarrollar enfermedad de Alzheimer más adelante en la vida, de manera similar a cómo los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen un mayor riesgo de desarrollar fracturas. Al centrarse en los mecanismos compartidos entre la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis, se puede entender mejor las condiciones individualmente y como una unidad, informando así los enfoques terapéuticos y la investigación futura.

## **MESA REDONDA: Ginecología y Osteología: Rol de los estrógenos en el tejido óseo**

### **Acción ósea del fitoestrógeno genisteína en hipoestrogenismo y obesidad**

Dra. Virginia Massheimer

Investigador Principal CONICET- Director Laboratorio Investigaciones Endócrinas básicas y clínicas, UNS-CONICET

Los fitoestrógenos, como las isoflavonas de soja, se proponen como una terapia natural para atenuar el riesgo de patologías cardiovasculares y óseas. La genisteína (Gen), posee similitud estructural con el 17beta estradiol, lo que le permite unirse a los receptores estrógenicos (ERs) y modular las rutas metabólicas activadas por estrógenos. La osteoporosis es una enfermedad prevalente en la menopausia,

atribuida principalmente a la disminución de la producción ovárica de estradiol. Si la mujer menopáusica a su vez cursa con sobrepeso u obesidad, el estrés oxidativo (EO) e inflamatorio consecuente a la expansión del tejido adiposo blanco (TAB), constituyen un factor de riesgo adicional. El TAB es un órgano metabólico complejo, ya que además de su función primaria como almacenamiento de energía, exhibe función endócrina. Las vesículas extracelulares, transportadoras de adipocinas (Adk) y miRNAs, liberadas por los adipocitos han sido identificadas como la vía de comunicación entre el TAB y los diversos órganos. Las Adk inflamatorias como leptina, resistina, incrementan la osteoclastogénesis promoviendo la fragilidad ósea. Por su parte el EO inhibe la diferenciación de los osteoblastos induciendo su transdiferenciación a fenotipo adipocitario.

Evidencia reciente de nuestro laboratorio demostró que la Gen, en condiciones fisiológicas, promueve la osteoblastogénesis, estimulando la actividad fosfatasa alcalina, la síntesis de osteocalcina, el depósito extracelular de colágeno y la mineralización de la matriz extracelular ósea. El mecanismo de acción de la isoflavona involucra la participación del ER y las vías de señalización intracelular NOS/ERK/PI3K.

La hipótesis actual de nuestras investigaciones plantea si estas acciones óseas de la Gen se sostienen en condiciones de estrés inducidas por hipoestrogenismo y obesidad. Empleando modelos preclínicos de menopausia y obesidad demostramos que la Gen revierte las alteraciones metabólicas óseas inducidas por la obesidad, reduciendo el EO y favoreciendo la proliferación y diferenciación osteoblástica. La Gen exhibe una acción directa sobre el TAB inhibiendo la producción de especies reactivas de oxígeno y productos de peroxidación lipídica. El nexo entre las acciones óseas y adipocitarias de la isoflavona es la reducción de la liberación de leptina por el TAB inducida por la Gen. En conclusión, estos hallazgos podrían ser relevantes en menopausia y obesidad, donde la salud ósea podría mejorarse, en parte, mediante la administración de estrógenos vegetales.

### **Terapia hormonal de la menopausia ¿Qué hacer?**

Dra. María Susana Moggia

Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Médica de Planta Hospital Parmenio Piñero. GCBA

La THM, incluyendo la tibolona y estrógeno equino conjugado/bazedoxifeno (EEC/BZA), es efectiva en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. También se la relaciona con una mejoría de la fuerza de contracción y de la composición muscular en mujeres postmenopáusicas de 50-65 años.

La THM ha demostrado que disminuye de manera significativa el riesgo de fractura de cadera (34%), vertebral clínica (34%) y no vertebral (23%) en mujeres postmenopáusicas luego de 5 años de tratamiento.

La tibolona en el estudio LIFT, demostró una disminución del riesgo de fracturas vertebrales en 45 % y no vertebrales en 26% en mujeres con osteoporosis La THM es el único tratamiento disponible con estudios randomizados controlados que prueban la eficacia en la reducción del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas no seleccionadas por presentar riesgo de fractura y con T-scores en el rango normal a osteopénico. Sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio ha definido un valor de T-score para iniciar THM en mujeres postmenopáusicas no identificadas como alto riesgo de



fractura por FRAX, con la sola indicación de prevención de fracturas La THM, incluyendo la tibolona, puede ser indicada en mujeres postmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia. En ausencia de contraindicaciones y particularmente ante la presencia de síntomas vasomotores, se podría considerar a la THM como la droga osteoactiva de primera elección.

La prevención de la pérdida de masa ósea con la THM es dosis dependiente, siendo menor la respuesta densitométrica cuando se utilizan las menores dosis, particularmente en mujeres menores de 40 años. La THM en baja dosis ni la ultrabaja dosis han demostrado que reducen el riesgo de fractura ya que no existen estudios correctamente diseñados con este objetivo primario. La iniciación de THM después de los 60 años con la indicación de prevención de fractura es considerada una segunda línea terapéutica y requiere el cálculo individual de la relación riesgo/ beneficio, en comparación con las otras drogas aprobadas. Si la THM es elegida, se debería utilizar la menor dosis efectiva.

Cuando el THM es discontinuada, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO. Sin embargo, un beneficio residual ha sido observado luego de 5 años de la discontinuación del WHI en la rama EEC para fracturas totales, no siendo observado con EEC/MDP.

Cuando los otros tratamientos están contraindicados o presentan eventos adversos, el uso extendido de la THM es una opción en mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica.

La decisión de suprimir la THM debería ser tomada en base a la relación riesgo/beneficio extraesquelético.

No existen estudios prospectivos randomizados que comparen la THM con otras drogas aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis en la prevención de fracturas.

### **Rol de los nuevos estrógenos**

Dra. Fabiana Sayegh

Ginecóloga, especialista en Ginecología Endocrinológica (SAEGRE), Climaterio (AAPEC) y Osteopatías metabólicas

Etinilestradiol (EE): estrógeno sintético utilizado en la mayoría de los anticonceptivos orales combinados, para proliferar el endometrio y mejorar el patrón de sangrado. Presenta un metabolismo hepático prologado que estimula la producción de globulinas y enzimas hepáticas, la síntesis de SHBG, la producción de angiotensinógeno y de factores de coagulación, triglicéridos, HDL y de apolipoproteína A1, pero bajan los niveles de LDL. Los principales riesgos asociados al uso de EE son los cardiovasculares, con mayor riesgo de ACV e IAM en usuarias vs no usuarias. Este efecto es dosis dependiente. Por ello, se fue reduciendo la dosis de EE diaria; aunque persiste un riesgo residual. El riesgo de la trombosis venosa está modulado por el tipo de progestina asociada.

Estradiol: es un estrógeno natural que sufre el efecto de primer paso hepático después de la administración por vía oral. Para mejorar la biodisponibilidad, se formuló el valerato de estradiol. Estos ACO tienen una alta eficacia anticonceptiva, inducen efectos endocrinos y metabólicos menos pronunciados que los que contienen EE y menor riesgo de TVP.

Estetrol es un estrógeno natural, que se produce exclusivamente en el hígado fetal. Tiene una biodisponibilidad alta y una vida media larga. No utiliza la vía del citocromo P450 en su metabolismo. E4 no induce ni se une a SHBG. E4 se une tanto a ER $\alpha$  como a ER $\beta$ , con una afinidad baja, pero superior por el receptor alfa. Los efectos biológicos inducidos por el E4 se deben principalmente al ER $\alpha$ , pero es 25 veces menor en comparación con E2. Inhibe la ovulación en combinación con Progestágenos y reduce los sofocos. Posee actividad estrogénica en endometrio y vagina, similar al E2. En mama, el efecto es muy inferior al del E2. A nivel cardiovascular los resultados son aún limitados. No induce cambios en los hidratos de carbono, triglicéridos, LDL, HDL ni colesterol total. Tiene un efecto débil para estimular la SHBG. A nivel óseo hay pocos trabajos, que muestran efecto agonista en el hueso (dosis dependiente y menos potente que el EE), reducción de los marcadores de recambio óseo. Conclusiones: El E2 presenta alta seguridad frente a la anticoncepción hormonal y bajo riesgo de TVP.

El EE se utiliza en pacientes con estados hiperandrogénicos. El E4 presenta un perfil farmacológico de seguridad. Los datos preclínicos sugieren que podría tener un efecto diferencial en las células epiteliales mamarias. Es necesario esperar los estudios epidemiológicos prospectivos en fase 4.

## **MESA REDONDA: Enfermedades óseas desde un enfoque ortopédico y traumatológico**

### **Impacto de la enfermedad oncológica-esquelética en la calidad ósea**

Dr. Alejandro Castiglioni

Médico especialista en Ortopedia Oncológica y Cirugía Reconstructiva Ósea.

Unidad de Oncología Muculoesquelética. Sanatorio Británico de Rosario

En los pacientes oncológicos la calidad ósea (estructura y resistencia) puede encontrarse comprometida por múltiples factores y en distintos grados. Las causas principales incluyen la afectación directa por el tumor (primario o metastásico), los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos empleados (radioterapia, quimioterapia y cirugía ósea), las reconstrucciones óseas extensas, la descarga prolongada y la postración.

El tratamiento quirúrgico local dependerá del tipo de enfermedad, su extensión y el pronóstico. Desde el punto de vista ortopédico, las opciones terapéuticas comprenden procedimientos de estabilización paliativa manteniendo parcial o totalmente el segmento óseo comprometido, o bien, el reemplazo segmentario mediante prótesis convencionales, prótesis oncológicas o aloinjertos masivos.

En todos los casos, el manejo debe ser interdisciplinario, con un enfoque integral centrado en el paciente, combinando estrategias que mejoren su pronóstico y/o calidad de vida. Esto incluye el monitoreo constante de la densidad ósea y la implementación de medidas destinadas a su preservación y/o mejora (capacidad regenerativa). La pérdida de la densidad mineral ósea se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones en cualquier etapa de la enfermedad, incluyendo a las reconstrucciones ortopédicas.

En conclusión, el estado mineral y estructural del tejido óseo debe ser considerado de forma completa (a nivel metabólico y mecánico, tanto regional como sistémico) en todo paciente oncológico. En este sentido, la colaboración interdisciplinaria resulta esencial.

### **Nuevos horizontes en Osificación Heterotópica.**

Dr. Guillermo González Naya

Especialista Ortopedia y Traumatología. Expresidente Asociación Argentina de Trauma Ortopédico.

Jefe de Servicio Ortopedia y Traumatología Instituto de Rehabilitación Psicofísica

La osificación heterotópica (OH) es la formación de hueso maduro en tejidos blandos, fuera del esqueleto axial. Afecta principalmente cadera, rodilla y hombro, y puede observarse en contextos neurológicos, traumáticos, genéticos, inflamatorios o postquirúrgicos. Su fisiopatología implica la activación de células mesenquimatosas pluripotenciales en un entorno pro-osificante, mediado por proteínas morfogénicas óseas (BMPs), IL-1, TNF- $\alpha$  y VEGF.

Factores predisponentes incluyen cirugías traumatológicas mayores, traumatismos, espasticidad, ventilación mecánica prolongada, quemaduras e infecciones virales graves como COVID-19. Como diagnóstico diferencial se debe considerar infecciones, calcinosis, abscesos y sarcomas. Las radiografías evidencian la osificación desde la tercera semana, aunque el centellograma óseo permite una detección precoz. La tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RMN) son esenciales para la planificación quirúrgica.

Los estudios de laboratorio complementarios incluyen elevación de fosfatasa alcalina, osteocalcina, VEGF y prostaglandina E2 (PGE2) durante la fase activa de la enfermedad. Estos biomarcadores permiten monitoreo metabólico de la actividad osificante.

El tratamiento no quirúrgico incluye Alnés (indometacina 75–100 mg/día por 6 semanas), radioterapia de baja dosis (7–8 Gy en una sesión dentro de las 72 horas postquirúrgicas), fisioterapia guiada y, en casos seleccionados, bisfosfonatos. La indicación quirúrgica se reserva para pacientes con limitación funcional severa y se debe realizar una vez confirmada la madurez radiológica, con profilaxis combinada para prevenir recurrencias.

La OH es una complicación discapacitante que requiere un abordaje interdisciplinario. El ortopedista desempeña un



rol clave en su diagnóstico y manejo. Las nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra vías moleculares específicas marcan un cambio de paradigma hacia un tratamiento más efectivo y personalizado.

## CONFERENCIA PLENARIA

### Tratamiento de la osteoporosis orientado a objetivos: declaración de posición del grupo de trabajo ASBMR/BHOF 2024.

Dr. Michael Lewiecki

Goal-directed Treatment of Osteoporosis

Goal-directed treatment of osteoporosis (treat-to-target) is the concept that pharmacological therapy for osteoporosis should seek to achieve an acceptable level of fracture risk in addition to having a response to therapy. A response to therapy is necessary but not necessarily sufficient in achieving an acceptable level of risk. An increase of bone mineral density (BMD), especially at the total hip, is strongly associated with reduction in fracture risk with osteoporosis therapy. A task force of the American Society for Bone and Mineral Research & Bone Health and Osteoporosis Foundation has reviewed the best available medical evidence and published a position statement (1) on goal-directed treatment. The major principles that were developed were: (a.) Treatment target should be individualized with consideration of the indication for treatment, recency of fracture, number insight of prior fractures, severity of vertebral fractures, BMD, and other risk factors, and (b.) Total hip BMD has emerged as the most useful treatment target because it consistently predicts vertebral and non-vertebral fracture risk reduction with treatment. The concept of goal directed treatment is consistent with clinical practice guidelines recommending fracture risk stratification as a tool for selecting initial therapy for treatment. With goal-directed therapy, the greater the baseline fracture risk, the more aggressive the initial therapy should be. For patients with baseline total hip T score  $-2.7$  or lumbar spine T-score  $-3.0$ , alendronate can be expected to achieve a T-score target greater than  $-2.5$  in more than 50% of women. For patients with lower baseline T-scores, denosumab may be more likely to achieve the goal T-score of greater than  $-2.5$ . For patients with lower baseline T-scores yet, than an anabolic agent followed by an antiresorptive agent should be considered. For patients at imminent risk of fracture, such as those with a recent major fracture, initiation of therapy with an anabolic agent should be strongly considered, regardless of baseline T-score.

## SIMPOSIO DIABETES Y HUESO

### Rol de los anabólicos en la osteopatía diabética

Dr. Luis Agustín Ramírez Stieben

Coordinador de la Unidad de tiroides y paratiroides Hospital Privado de Rosario

Staff Reumatología y Enfermedades Óseas, Rosario.

Presidente FASEN

La diabetes mellitus (DM) incrementa el riesgo de fracturas y la mortalidad posterior a las mismas. Esta fragilidad ósea, presente tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2, se debe a mecanismos específicos como el bajo recambio óseo, la acumulación de productos de glicación avanzada, alteraciones en la microarquitectura ósea y mayor riesgo de caídas. A diferencia de la osteoporosis posmenopáusica típica, caracterizada por alto recambio, la osteopatía diabética presenta bajo recambio, lo que respalda el uso potencialmente más eficaz de terapias osteoformadoras. Teriparatida es el fármaco anabólico con mayor respaldo en población con DM tipo 2. Estudios observacionales y análisis post-hoc demostraron reducción de fracturas no vertebrales y aumentos significativos en densidad mineral ósea, especialmente en cuello femoral.

No se dispone aún de estudios en pacientes con DM tipo 1. Abaloparatida mostró beneficios comparables a teriparatida en mujeres posmenopáusicas con DM tipo 2, con mejoras en densidad ósea y en el puntaje trabecular. En cuanto a

romosozumab, si bien demostró eficacia en modelos animales con DM tipo 2, no existen estudios clínicos en humanos con esta patología. El tratamiento osteoanabólico se recomienda en pacientes con muy alto riesgo de fractura, como aquellos con múltiples fracturas vertebrales. La duración sugerida para teriparatida y abaloparatida es de hasta 24 meses, y para romosozumab de 12 meses. En ausencia de evidencia específica en pacientes DM, se aplican las mismas pautas terapéuticas que en la población general.

La osteopatía diabética representa un desafío clínico. Los agentes anabólicos, especialmente teriparatida y abaloparatida, han demostrado beneficios en pacientes con DM tipo 2. Se requieren estudios prospectivos y controlados para definir su rol frente a otros tratamientos y evaluar su eficacia en DM tipo 1.

### **Wnt, AGEs y fragilidad ósea en pacientes con diabetes tipo 2**

Prof. Dr. Antonio Desmond McCarthy

Director del Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM),

Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica con una prevalencia mundial creciente, caracterizada por hiperglucemia crónica y efectos adversos en múltiples sistemas orgánicos, incluyendo los huesos. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de fractura, particularmente en la cadera, en comparación con individuos sin diabetes. Un metaanálisis reciente reportó que individuos con diabetes tipo 2 tienen un riesgo relativo de fractura de cadera un 27% mayor que controles no diabéticos. Las fracturas por fragilidad en pacientes con diabetes tipo 2, frecuentemente ocurren en el contexto de una densidad mineral ósea normal o incluso elevada en comparación con sujetos sanos, lo que implica una calidad ósea comprometida en la diabetes. La diabetes tipo 2 se asocia con un recambio óseo reducido, como lo demuestran niveles séricos más bajos de marcadores bioquímicos de formación y de resorción ósea, en pacientes diabéticos en comparación con individuos no diabéticos. En concordancia con estos resultados séricos, la histomorfometría ósea dinámica de mujeres con diabetes tipo 2 muestra una menor tasa de formación ósea, superficie mineralizada, superficie osteoide y superficie osteoblástica, particularmente en aquellas con un control glucémico deficiente y presencia concomitante de complicaciones microvasculares. La esclerostina (expresada principalmente por los osteocitos) es un potente inhibidor de la vía de señalización Wnt, un regulador clave de la homeostasis ósea. Los niveles séricos de esclerostina están aumentados en pacientes con diabetes tipo 2. Asimismo, el tejido óseo de mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 muestra un aumento en la expresión de esclerostina y una disminución de la expresión del factor de transcripción osteogénico RUNX2, en comparación con sujetos no diabéticos. La diabetes y la hiperglucemia crónica también se caracterizan por una mayor formación y acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE). En el hueso, los AGE interfieren con la diferenciación de los osteoblastos, su adhesión a la matriz extracelular, función y supervivencia, y se prevé que contribuyan a una disminución del recambio óseo. Los AGE también pueden alterar la estructura del colágeno óseo y reducir la tenacidad intrínseca del hueso, lo que afecta a las propiedades del material óseo. En un estudio reciente, se compararon muestras óseas de mujeres posmenopáusicas diabéticas y no diabéticas que se habían sometido a una cirugía de reemplazo de cadera. Estudios de PCR en tiempo real mostraron un aumento en la expresión génica de esclerostina en las muestras óseas de las pacientes con diabetes tipo 2 (respecto de las no diabéticas), llevando a una regulación negativa de genes relacionados con la señalización de Wnt, incluido el colágeno tipo 1. Esta regulación negativa de los genes Wnt se correlacionó con una menor resistencia mecánica ósea (evaluada por estudios de compresión ósea). A su vez, la expresión de esclerostina mostró una correlación positiva con los niveles de AGEs en la matriz extracelular ósea. Estos resultados sugieren que la acumulación de AGEs en el hueso, inducida por la diabetes tipo 2, conduce a un aumento de la expresión de esclerostina por los osteocitos, lo que disminuye la señalización canónica de Wnt osteoblástica y afecta negativamente la resistencia ósea. En resumen, varios estudios recientes han contribuido a una mejor comprensión de los mecanismos patológicos que subyacen al deterioro de la resistencia ósea en individuos con diabetes tipo 2.



## SIMPOSIO ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

### XLH en el paciente adulto: actualidad en diagnóstico y tratamiento

Dra. Evangelina Giacoia

Médica Endocrinóloga. Jefa de Servicio del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas

Directora Carrera Médico Especialista en Endocrinología UBA- Docente Autorizado

El raquitismo hipofosfatémico hereditario es una enfermedad poco frecuente que cursa con alteraciones de la homeostasis del fósforo y del metabolismo mineral secundario a la mutación del gen PHEX (endopeptidasa reguladora del fosfato ligada al X). Dicha mutación provoca un aumento del FGF 23 (factor de crecimiento fibroblástico 23), unión a su receptor Klotho que como consecuencia provoca hiperfosfaturia e hipofosfatemia e inhibición de la síntesis de 1,25 (OH)D. Dicha alteración genera raquitismo, deformidades óseas, baja talla en la infancia y osteomalacia, osteoartritis, abscesos dentarios deformidades, pseudofracturas, entesopatías, trastornos de la audición, nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo secundario, entre otras, en el adulto.

El registro internacional de XLH es una recopilación de datos retrospectivos sobre diagnóstico y monitoreo, incluido el historial de diagnóstico y progresión de la enfermedad. Se seleccionaron 753 participantes de los cuales 579 (76,9%) eran elegibles para su inclusión provenientes de 81 centros hospitalarios en 16 países europeos. 374 (64,6%) eran mujeres. Del total 360 eran niños menores a 18 años (62,2%), 217 adultos (37,5%) y 2 (0,3%) mujeres de edad desconocida. La media de edad fue de 9,4 (SD 4,5) en los niños y de 41,9 (SD 15,5). Los datos del tratamiento estuvieron disponibles para 401 participantes inscriptos (281 niños, 118 adultos y 2 mujeres de edad desconocida). Entre los niños 114/281 (40,6% recibían tratamiento convencional (sales de fósforo y vitamina D activa), 165/281 (58,7%) recibían burosumab y 2/281 no recibían tratamiento. Entre los adultos 99/118 (83,9%) recibían tratamiento convencional, 13/118 estaban con burosumab y 2/118 estaban sin tratamiento.

Los estudios complementarios de basan en la detección de las lesiones óseas y las complicaciones extramusculoesqueléticas. Debe realizarse radiología, scanogramas, espinogramas, audiometrías, ecografía renal, tomografías dirigidas para búsqueda y tratamiento eficaz. El trabajo en interdisciplina resulta fundamental en esta patología, al igual que su manejo en la transición niño-adulto.

Clásicamente el tratamiento convencional con sales de fósforo, calcitriol y sustitución de vitamina D. El objetivo es evitar la hipofosfatemia, corregir las alteraciones relacionadas al raquitismo y la osteomalacia, pero no previene las complicaciones como entesopatías, nefrocalcinosis, litiasis renal, hiperparatiroidismo secundario, entre otras.

Hoy existe un anticuerpo monoclonal que bloquea al FGF23, corrigiendo la hipofosfatemia, aumentando la síntesis de 1,25(OH)2D, mejorando la cicatrización de fracturas, pseudofracturas y de manera marcada, el dolor, la rigidez y la calidad de vida de los pacientes.

### XLH en Pediatría

Dr. Hamilton Cassinelli

Médico Consultor Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. Cesar Bergada

División de Endocrinología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

El XLH constituye la causa hereditaria más común de pérdida de fosfato, y la segunda causa más frecuente de raquitismo en pacientes pediátricos, luego del raquitismo nutricional por deficiencia de vitamina D. Esto se debe por mutaciones con pérdida de función del gen PHEX, cuyo resultado es el exceso en los niveles circulantes del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) que conducen a la hipofosfatemia, la responsable del raquitismo y de la osteomalacia, de las deformidades esqueléticas, baja estatura, disminución de la movilidad y dolor musculoesquelético, característico en estos pacientes.

En el año 2018, Carpenter y col. publicaron los resultados del uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal

completamente humano, que reconoce y se une al FGF23 bloqueando su actividad biológica, así demostraron que el anticuerpo monoclonal mejoró el crecimiento lineal, la movilidad, así como redujo el dolor y la gravedad de las lesiones de raquitismo. Posteriormente, distintas agencias regulatorias, incluida la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobaron su administración para el tratamiento del XLH. Desde hace más de 5 años hemos iniciado el uso del Burosumab en nuestros pacientes que forman parte de un programa internacional del monitoreo de la enfermedad de XLH, por lo tanto, presentamos los resultados de la experiencia piloto que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con burosumab en niños y adolescentes con diagnóstico de XLH en Argentina. Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y analítico de pacientes con diagnóstico de XLH que recibieron tratamiento con burosumab entre marzo 2020 hasta la actualidad. Los criterios de inclusión al estudio fueron: 1) edad menor a 18 años al inicio del tratamiento; 2) haber recibido al menos una dosis de burosumab; 3) contar con diagnóstico XLH. Todos los pacientes recibieron tratamiento con sales de fosfato y calcitriol hasta el inicio de la terapia con burosumab (el tiempo de wash out  $\geq 7$  días entre ambas terapias). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de XLH y el inicio de tratamiento con burosumab fue de 5 años. La dosis media de burosumab fue  $0,91 \pm 0,14$  mg/kg/dosis (rango: 0,75 - 1,73 mg/kg). La mediana de edad al inicio del tratamiento con burosumab fue 6,07 años. Se reunieron datos de 24 pacientes tratados con burosumab (58 % mujeres; n = 14). La mediana de edad al diagnóstico del XLH fue 1,06 años al considerar la cohorte completa, con diferencias significativas entre las mujeres y los varones (mediana de edad de 1 y 1,75 años, respectivamente; p = 0,0278). El 58 % (n= 14) de los pacientes informaron antecedentes familiares de XLH y el 92 % (n= 22) contaban con diagnóstico molecular confirmatorio de la enfermedad.

Resultados: La fosfatemia basal media fue  $2,34 \pm 0,39$  mg/dl y mostró un incremento significativo tras la administración de la primera dosis de burosumab (fosfatemia media a los 15 días post-dosis:  $3,49 \pm 0,45$  mg/dl; p<0,001). El incremento observado en los niveles de fosfatemia tras la primera dosis de burosumab se mantuvo durante el seguimiento de los pacientes.

La reabsorción tubular de fosfato (RTP) basal fue  $74,52 \pm 10,46$  %. El tratamiento con burosumab se asoció con un incremento significativo a partir de la primera dosis (RTP a los 15 días:  $90,64 \pm 5,66$  %; p<0,001). Este aumento significativo con respecto al valor basal se mantuvo durante el seguimiento. La mediana de la fosfatasa alcalina sérica basal fue 497,5 UI/L y se observó un descenso estadísticamente significativo a partir de los 12 meses de tratamiento (mediana: 368,5 UI/L; p<0,001) que se mantuvo durante el seguimiento. La calcemia y la PTH sérica no se modificaron en forma significativa durante el tratamiento con el anticuerpo monoclonal. El Score radiológico de Severidad del Raquitismo (SSR): La mediana del puntaje basal del SSR fue 4. Se observó mejoría en este parámetro (disminución del score de raquitismo) al tercer mes de tratamiento con burosumab (mediana del SSR: 2; p<0,02) y se mantuvo a lo largo del tiempo.

En nuestro subgrupo de pacientes prepúberes, observamos un incremento significativo de la velocidad de crecimiento a los 3 meses, que se mantuvo estable durante el tiempo de evaluación posterior (12 meses). En un reducido grupo de pacientes de un año, con inicio temprano del tratamiento con Burosumab: 1. respondieron adecuadamente, 2. las dosis "supra-óptimas" mejoran los niveles de P a valores más habituales de ver en la población general pediátrica, y 3. el inicio temprano del tratamiento evito alteraciones de los ejes de MMII. El 70,83 % de los participantes no informaron eventos adversos durante el tratamiento, mientras que las reacciones en el sitio de aplicación fueron el evento adverso más frecuente (20,83 %). En nuestros pacientes, el burosumab se asoció con la mejoría de los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos, similar a lo reportado en los estudios clínicos controlados. Ningún paciente tuvo niveles por encima del límite superior del rango normal durante el tratamiento. El crecimiento pareciera no depender del inicio temprano del tratamiento. El Gold estándar será el seguimiento de estos pacientes con inicio temprano del tratamiento, hasta lograr la edad adulta, para ver si el tratamiento logra mejorar su talla y evitar las complicaciones del adulto.

Conclusión: el tratamiento con burosumab se asocia con la mejoría significativa de los parámetros antropométricos, bioquímicos y radiológicos de niños y adolescentes con XLH en la práctica clínica real en Argentina.



### Importancia clínica del dosaje de FGF23

Dr. Pablo Florenzano

Profesor Asociado, Departamento Endocrinología, Universidad Católica de Chile

Fellow Osteología NIH, USA

Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

La hipofosfatemia crónica puede originarse por mecanismos mediados o no mediados por una acción excesiva de FGF23, una hormona clave en la regulación del metabolismo del fosfato. Diferenciar entre estas causas es crucial, ya que determina el manejo terapéutico específico y el pronóstico del paciente.

El dosaje de FGF23 se ha vuelto una herramienta fundamental para el diagnóstico diferencial, pero su interpretación es desafiante debido a que los rangos de referencia actuales provienen de individuos normofosfatémicos y no reflejan adecuadamente los niveles esperados en sujetos hipofosfatémicos. Esto puede conducir a diagnósticos erróneos, especialmente en pacientes con niveles “normalmente inapropiados” de FGF23.

Se presentará un estudio donde se logró establecer puntos de corte específicos para dos formas de medición de esta hormona; intacta (iFGF23) y C-terminal (cFGF23). Se determinó que un iFGF23  $\geq 27$  pg/mL distingue con alta sensibilidad y especificidad la hipofosfatemia mediada por FGF23, mientras que un cFGF23  $\geq 90$  RU/mL identifica con precisión la osteomalacia inducida por tumores productores de FGF23 (TIO). Un rango intermedio de cFGF23 (45-90 RU/mL) requiere evaluación clínica adicional debido a su superposición con otras causas. Por lo tanto, la medición de iFGF23 mostró mejor rendimiento diagnóstico y es recomendada cuando esté disponible.

La incorporación de estos puntos de corte específicos facilitará la interpretación, reducirá errores diagnósticos y permitirá un tratamiento más rápido y adecuado para pacientes con hipofosfatemia crónica. En suma, el dosaje correcto y específico de FGF23 es esencial para el estudio óptimo de esta condición, garantizando un diagnóstico diferencial certero y terapias dirigidas.

### Lo mejor en osteología 2025 en ciencias básicas y en ciencias clínicas.

Dra. Vanina Farías

Médica Endocrinóloga - Magister en Osteología

Profesora Titular y responsable de trabajos prácticos de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral USAL-IDIM

Dr. Lucas R. Brun

Investigador CONICET

Director del Laboratorio de Biología Ósea, Facultad Ciencias Médicas, UNR.

Ex presidente AAOMM

En los últimos 12 meses, la investigación en metabolismo óseo ha experimentado avances significativos, con contribuciones clave tanto en el ámbito básico como en el clínico. Desde la perspectiva clínica, se han logrado progresos en el manejo de la osteoporosis, la estratificación del riesgo de fractura y la integración de la sarcopenia y las caídas como pilares fundamentales en la evaluación de la fragilidad musculoesquelética.

Por su parte, el abordaje básico profundizará en los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a estas condiciones, explorando nuevas dianas terapéuticas, vías de señalización y biomarcadores emergentes que sustentan los hallazgos clínicos. Esta conferencia ofrecerá una revisión crítica y comentada de los artículos más relevantes publicados entre 2024 y 2025, combinando ambas perspectivas para enriquecer su aplicabilidad en la práctica médica. Se analizarán estudios traslacionales e investigaciones básicas con potencial clínico, destacando sus aportes metodológicos y su capacidad para optimizar decisiones terapéuticas personalizadas, basadas en la evidencia más actualizada.

El objetivo final es integrar el conocimiento básico y clínico, facilitando una visión holística del metabolismo óseo y su impacto en el manejo de las enfermedades musculoesqueléticas.