

RESUMENES DE CONFERENCIAS, MINI CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

Aging and Bone: Role of Cellular Senescence and Senolytic Strategies

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

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

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

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

Teresita Bellido, PhD

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

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



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

Efficacy of osteoporosis medications in type 2 diabetes

Ann V. Schwartz PhD

University of California San Francisco

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

Respuesta de los huesos craneofaciales al hipoestrogenismo experimental

Patricia Mandalunis

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

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

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

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

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

Osteonecrosis de mandíbula asociada a medicamentos

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

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

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



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

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

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

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

Transición a la adultez y seguimiento del adulto con osteogénesis Imperfecta

Dra Cristina Tau, Médica Pediatra, especialista en metabolismo óseo

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

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

Regulation of marrow adiposity, and its impact on skeletal remodeling

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

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

Nanomateriales biocompatibles. ¿Sólo una aventura de laboratorio?

Dra. Carla Giacomelli

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Skeletal endocrinology: where evolutionary advantage meets disease

Martina Rauner

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

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

Presentación de las Guías Argentinas de Osteoporosis inducida por Glucocorticoides

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

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

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



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

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

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

Impacto óseo de la obesidad y su terapéutica

Dra. Evelin Mingote

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital César Milstein

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

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

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

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

Osteoporosis en el Varón: más allá de la densitometría ósea

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

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

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

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

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

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

Dra. Verónica Mentaberi (Hospital Durand, CABA).

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Salud ósea en personas trans adultas

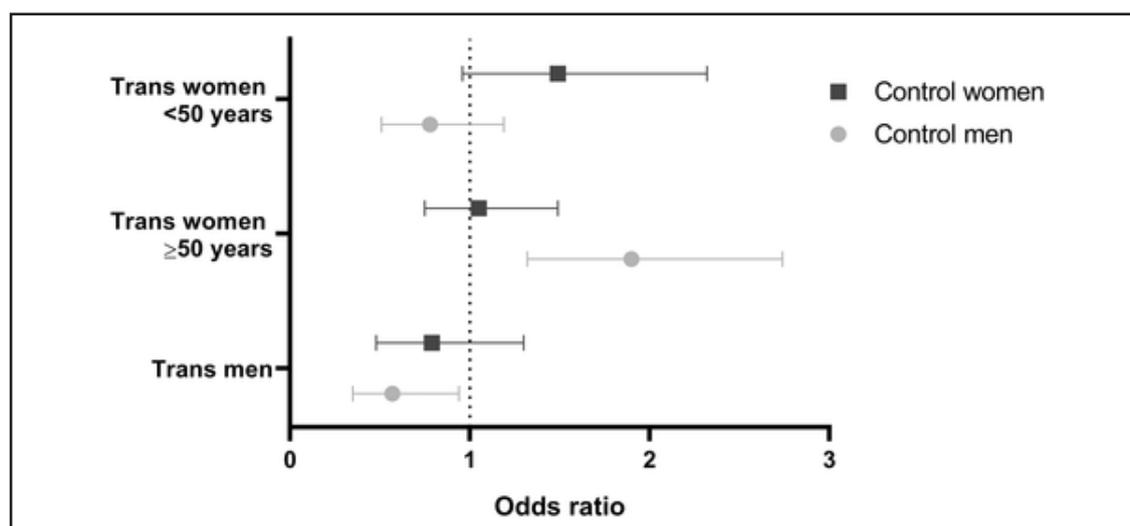
Dr. Rubén Abdala (Instituto de diagnóstico e investigaciones metabólicas (IDIM) CABA. Colaborador en el Grupo de Atención a Personas Trans, (Hospital Carlos G. Durand, CABA)

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

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

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

Riesgo de Fx.



Physiology and pathophysiology of circulating osteoprogenitor cells

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

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



Regulation by PTH of Cellular Bioenergetics in Bone and Adipose Tissue

Dr. Elizabeth Rendina-Ruedy

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

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

Role for bone marrow adipose tissue in bone cancer progression

Michaela Reagan, PhD

Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, ME, USA

Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

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

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

Methods/Approach: To specifically examine the effects of BMAdS on myeloma cells, our lab has generated human BMAdS in vitro from bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) with adipogenic media. To investigate the impact of BMAdS on MM cells, MM1S_{Luc+} human myeloma cells were cultured in conditioned media from human MSC-derived BMAdS (BMAd-CM). MM cells were assessed at 24 and 72 hours using BLI and flow cytometry (Ki67+, Cell Cycle) to determine the effects of BMAd-CM on MM cell proliferation. MM cells were also collected for RNA and protein extraction, to be used for qPCR, ELISA, and mass spectrometry proteomics.

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

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

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

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

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

María Josefina Pozzo. Hospital Alemán. Buenos Aires

María Diehl. Hospital Italiano. Buenos Aires

Walter Douthat. Hospital Privado Universitario. Córdoba

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Management of Hypoparathyroidism – Present and Emerging Therapies 2023

Aliya Khan MD, FRCPC, FACP, FACE, FASBMR

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

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

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

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

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

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: desafío diagnóstico y terapéutico

Dra. Adriana Frigeri

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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