



RESÚMENES DE DISERTACIONES

JUEVES 12 DE OCTUBRE

El osteocito y la esclerostina: desde la biología a la patología ósea

Dra. Teresita Bellido

Professor of Anatomy and Cell Biology. Professor of Medicine, Division of Endocrinology. Indiana University School of Medicine. Senior Research Scientist, VA Medical Center. Indianapolis, Indiana, USA.

Varias investigaciones científicas realizadas durante los últimos 20 años muestran el papel central de los osteocitos en la regulación de la homeostasis ósea. La proteína esclerostina, producto del gen *Sost* expresado en osteocitos, es un coordinador molecular crucial de la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos. La esclerostina se une a LRP4, su chaperón celular, y a los receptores *frizzled* y correceptores LRP5 y 6, y así inhibe el camino de señalización de señales de Wnt/ β -catenina. La expresión de *Sost*/esclerostina es regulada por mecanismos complejos que comprenden la interacción entre señales hormonales y mecánicas, y factores de transcripción, así como modificaciones epigenéticas. La inhibición genética o farmacológica de esclerostina deriva en marcados efectos en hueso, estimulando la formación e inhibiendo la resorción ósea. La expresión de esclerostina es alterada durante el envejecimiento, en varias enfermedades que afectan el esqueleto incluyendo el exceso de glucocorticoides y diabetes, y en cánceres que crecen en hueso como el mieloma múltiple. La identificación de los mecanismos que regulan la expresión de *Sost*/esclerostina así como la clarificación de su mecanismo de acción son necesarios para poder desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de las enfermedades óseas.

Hypoparathyroidism; replacement therapy with Parathyroid Hormone

Dra. Tanja Sikjaer

Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University, Denmark

Hypoparathyroidism (HypoPT) is characterized by an inadequate synthesis of parathyroid hormone (PTH) in order to maintain normal plasma calcium levels. PTH is of major importance to calcium and bone homeostasis, as it stimulates bone turnover and thereby facilitates the renewal and release of calcium from bone when needed. In addition, PTH increases renal tubular calcium reabsorption and promotes renal phosphate excretion. PTH also stimulates the renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase thereby increasing synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol, which stimulates intestinal calcium absorption and tubular reabsorption of calcium. As a consequence, lack of PTH causes hypocalcemia due to an increased renal calcium loss, decreased intestinal calcium absorption, and a reduced ability to mobilize skeletal calcium. Low or absent PTH cause a low bone remodeling with a high bone mineral density. The dominating clinical symptoms are related to increased neuromuscular irritability resulting in cramps, paresthesia etc. Reduced Quality of Life (QoL), including fatigue, reduced endurance, and a tendency to depression has also been reported along with reduced muscle function. The most common cause of HypoPT is complication to neck surgery (prevalence of 22/100,000 inhab. in DK) another more rare cause is genetic (prevalence of 3.3/100,000 inhab. in DK). We know from

epidemiology studies that there is no increase in mortality, but an increase in renal insufficiency and ischemic heart disease.

Currently, conventional therapy includes treatment with calcium and usually 1α -hydroxylated-vitamin D metabolites in order to relieve symptoms caused by hypocalcemia. The aim of the treatment is to maintain a stable level of plasma calcium and to minimize urinary calcium excretion. Despite normal calcium levels patients might have several complaints as mentioned above.

In recent years there have been several studies on PTH replacement therapy, both on truncated PTH (1-34) and intact PTH (1-84), but only a few of these studies have been placebo controlled. The studies have led to an approval of PTH (1-84) treatment for HypoPT by the FDA and EMA.

Studies have shown that PTH therapy is well tolerated by the patients and can maintain calcium levels with reduced or no need of supplementation with calcium and 1α -hydroxylated-vitamin D metabolites. Unfortunately none of the studies have shown a convincing reduction in urinary calcium excretion. PTH (1-84) reduces plasma phosphate and is able to maintain $Ca \times Pi$ product in the normal range.

Studies on QoL have reported very different results. Two uncontrolled studies have shown an increase in QoL with PTH treatment. In two placebo-controlled studies there was no evidence of significant improvements. In one of the latter studies they excluded an eastern country due to uneven randomization and found an increase in several domains especially in the physical.

PTH treatment results in an increased bone remodeling measured by bone turn over markers as well as micro-CT scans and histomorphometry of bone biopsies. There has been an assumption of a more normalization of bone turn over, but studies have suggested an increase in cortical porosity and the findings of intra-trabecular tunneling suggest the need for further investigations.

There is no long term data to show the effect of PTH on long term complications such as renal insufficiency and ischemic heart disease.

Calcificaciones vasculares: rol de los estrógenos sobre el eje óseo-vascular

Dra. Virginia Massheimer

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

La mineralización ósea y las calcificaciones vasculares (CaV) son procesos celulares con mecanismos fisiopatológicos compartidos que constituyen un ejemplo de la interacción de los sistemas óseo y vascular. El depósito de calcio en las paredes arteriales es considerado un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. La calcificación aterosclerótica de la íntima (etapa más avanzada de la lesión vascular) es la forma de vasculopatía calcificante más común. Es el resultado de la inducción de diferenciación osteogénica de subpoblaciones de células vasculares inducida por la presencia de factores y citoquinas inflamatorias, que genera una arquitectura casi indiferenciable de la estructura histológica trabecular.

La CaV es regulada por inductores e inhibidores. Entre los primeros podemos mencionar: *a) los oxilípidos*, que aumentan la expresión de genes óseos; *b) el estrés oxidativo*: la disminución de producción de óxido nítrico (NO) endotelial aumenta las especies reactivas de oxígeno estimulando la síntesis vascular de BMP-2; BMP-4; de los factores transcripcionales osteoblásticos Cbfa, Runx2, Msx2; de Osx; *c) la migración y pérdida del perfil contráctil* de las células musculares vasculares (CMLV); *d) la apoptosis celular* que libera un alto contenido de calcio y



fosforo, lo que favorece el depósito local de fosfato de calcio. Respecto de los inhibidores, los más relevantes son: a) *óxido nítrico*; b) *proteína de matriz Gla*, que actúa localmente neutralizando BMP2 y BMP4, y antagonizando la mineralización; c) *osteoprotegerina* vascular; d) *BMP7*, que inhibe la mineralización vascular a través de la neutralización de osteocalcina. La transdiferenciación de las CMLV a linaje símil osteoblástico desempeña un papel crucial en el proceso de CaV.

Es sabido que los estrógenos, principalmente el 17-beta-estradiol ($17\beta E_2$), a través de la activación de los receptores estrógenicos (ER) tienen un papel activo a nivel óseo y vascular. De hecho, el hipoestrogenismo posmenopáusico constituye un factor de riesgo para enfermedades óseas (osteoporosis) y cardiovasculares. Los ER pueden ser activados también por estrona (segundo estrógeno endógeno con actividad biológica relevante), por los fitoestrógenos e incluso por fármacos denominados moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM).

Teniendo en cuenta la controversia planteada por los ensayos clínicos respecto del riesgo/beneficio de la sustitución hormonal con $17\beta E_2$ para prevención cardiovascular en la posmenopausia, en nuestro laboratorio hemos desarrollado una línea de investigación que estudia el efecto de los otros moduladores del ER sobre los procesos que median la CaV aterosclerótica. A través de estudios genéticos, moleculares y celulares demostramos que la estrona y el fitoestrógeno genisteína inhiben la interacción plaqueta-monocito-endotelio (evento iniciador ateromatoso), previene la transdiferenciación de CMLV y la mineralización vascular. A diferencia de este efecto antióseo, ambos estrógenos tienen impacto positivo a nivel óseo promoviendo la osteoblastogénesis. El avance del conocimiento empleando modelos *in vivo* permitirá elucidar la relevancia fisiológica de estos hallazgos.

Estado de vitamina D en niños chilenos: prevalencia de déficit y factores de riesgo

Dra. María Loreto Reyes

Unidad de Metabolismo Óseo, Endocrinología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

El déficit de vitamina D ha sido reconocido como altamente prevalente en el mundo, especialmente en zonas con latitud sur o norte sobre 35° .

En Santiago de Chile, en niños sanos de 2 a 18 años se ha encontrado una prevalencia de $25(OH)_2$ vitamina D: 41% < 30 ng/ml, < 20 ng/ml un 33% y 5% < 10 ng/ml.

En niños con alguna enfermedad crónica, los niveles de $25(OH)_2$ vitamina D < 10 ng/ml alcanzaban antes de la suplementación un 13% y < 30 ng/ml un 82%. Solo un 46% presenta niveles elevados de parathormona (PTH) y un 12% de fosfatasas alcalinas totales.

En niños de 18 a 36 meses, la prevalencia de déficit de vitamina D, definido como valores < 30 ng/ml en latitud $33^\circ S$ es de 18%; en latitud $45^\circ S$ de 26%.

En nuestros estudios, los factores de riesgo de DVD detectados en niños sanos son mayor edad (es mucho mayor en adolescentes), menor horas de sol diarias, mayor duración de la lactancia materna (menor consumo de leches suplementadas con vitamina D en niños > 1 año).

En niños con enfermedades crónicas se observan dermatopatías, especialmente lupus eritematoso sistémico, epidermólisis bullosa, enfermedades hepáticas asociadas a colestasias, especialmente las congénitas con indicación de trasplante hepático, y enfermedades neurológicas. Los factores de riesgo identificados son disminución significativa de la exposición solar y de la actividad motora, duración de la enfermedad y latitud sur. En niños con alguna enfermedad crónica, los niveles de $25(OH)_2$ vitamina D < 10 ng/ml alcanzan un 20% y < 30 ng/ml un 82%.

En nuestra población pediátrica, los niveles de 25OHD < 12 ng/ml se asocian a un incremento de parathormona en un 46% e hiperfosfatemia en un 12%.

En un estudio aleatorizado doble ciego controlado, el déficit de vitamina D no fue asociado a una disminución de la incidencia ni gravedad por IRA, ni disminución de los niveles de catelicidina (péptido antimicrobiano y antiviral). En este estudio mostramos que la suplementación con 5600 UI/semanal desde marzo a septiembre fue eficaz en la prevención de niveles de 25OHD < 20 ng/ml en el 100% de la población de preescolares, y no fue asociada a eventos secundarios, ni a niveles tóxicos al final de los 6 meses de invierno.

El déficit de vitamina D en niños, en niveles de 25OHD < 12 ng/ml se ha vinculado a raquitismo y osteoporosis con un nivel de evidencia tipo A.

Otras patologías asociadas, especialmente en estudios observacionales y algunos controlados, no han logrado demostrar una relación con un nivel de evidencia como para justificar el mantenimiento de niveles de vitamina D sobre 30 ng/ml.

Los niveles de vitamina D entre 30 y 20 ng/ml durante la niñez tampoco han mostrado una asociación clara con el crecimiento, ni la probabilidad de sufrir un mayor número de fracturas óseas en la niñez o adultez. Sin embargo, varios estudios con largos períodos de seguimiento aún son escasos.

Como resumen, recomendamos fuertemente establecer la prevalencia de déficit de vitamina D en los distintos países de Latinoamérica, especialmente para determinar la necesidad de suplementación para prevenir niveles de 25OHD < 15 ng/ml en el 100% de la población infantil.

La recomendación de mantener niveles de 25OHD > 30 ng/ml no está suficientemente respaldada por nuestros estudios ni revisiones sistemáticas extranjeras.

Son necesarios mayores estudios sobre qué estrategias serían más eficaces a nivel de salud pública; suplementación continua o antes del invierno, en dosis únicas, mensuales, semanales o diarias; dosis recomendadas de acuerdo con latitud y edades, o –si pudiera ser más eficaz– la suplementación de alimentos como la leche o cereales, como ha sido adoptado por diferentes países.

Hipofosfatasia: cuándo sospechar hipofosfatasia del adulto. Periartritis calcificante como manifestación única en la hipofosfatasia del adulto

Dra. Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. España

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad infrecuente, debida a un error congénito del metabolismo, que se caracteriza bioquímicamente por valores bajos de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la isoenzima tisular no específica de la fosfatasa alcalina (TNSALP), con una pérdida de su función. Así, en la HPP hay un cúmulo de sustratos naturales de TNSALP, entre los que se destaca el pirofosfato inorgánico, un inhibidor de la mineralización que, cuando se almacena extracelularmente, puede provocar osteomalacia al bloquear el crecimiento de los cristales de hidroxapatita, pérdida de la dentición y artropatía o afección periarticular por depósito de cristales de calcio.

La herencia autosómica dominante o recesiva de esta enfermedad, con más de 300 mutaciones en el gen TNSALP, explica la gran variabilidad de su expresión clínica. Las formas más graves de HPP aparecen en la infancia, y la expresión clínica de esta enfermedad en el adulto es muy variable, desde formas poco sintomáticas hasta las más graves. Los pacientes pueden desarrollar fracturas de estrés recurrentes o fracturas completas y alteraciones en la dentición,



como su pérdida temprana. Además, los pacientes con HPP pueden presentar dolor articular, periarticular y dolor o debilidad muscular.

En las pruebas de laboratorio, además de los valores bajos de fosfatasa alcalina, se puede detectar hiperfosfatemia. Las concentraciones plasmáticas elevadas de piridoxal 5'-fosfato son un marcador bioquímico sensible y específico de HPP, muy útil en la sospecha diagnóstica de la enfermedad. También los valores de fosfoetanolamina, otro sustrato de la fosfatasa alcalina, pueden estar elevados en suero y orina, pero con menor sensibilidad diagnóstica que el piridoxal 5'-fosfato.

Las manifestaciones radiológicas son las fracturas de estrés en metatarsianos, las pseudofracturas femorales, osteopenia, condrocalcinosis y tendinitis cálcica múltiple. A diferencia de las pseudofracturas observadas en otros tipos de osteomalacia, en la HPP aparecen de forma característica en el córtex lateral de la diáfisis. La densitometría ósea suele mostrar valores discretamente reducidos del Z-score en la mayoría de los pacientes.

Recientemente se describieron tres hermanas de mediana edad que consultaron por episodios recidivantes de tendinitis cálcica en múltiples localizaciones, sin otra clínica acompañante ni previa. Su asociación con valores bajos de fosfatasa alcalina, hiperfosfatemia y concentraciones plasmáticas elevadas de piridoxal 5'-fosfato facilitó la sospecha diagnóstica de HPP, que se confirmó con el análisis molecular del gen TNSALP. Aunque se había descrito de forma aislada algún caso de HPP con tendinitis cálcica, esta fue la primera descripción consistente de la asociación de HPP y tendinitis cálcica múltiple en un entorno familiar.

Se debe sospechar una HPP cuando hay una clínica sugestiva: fracturas de estrés en metatarsianos o fémur, pérdida prematura de la dentición, artropatía por cristales de pirofosfato cálcico o tendinitis cálcica múltiple, asociada a valores bajos de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina. La elevación de los niveles de sustratos, especialmente de piridoxal 5'-fosfato, apoyarán el diagnóstico de la enfermedad, que se confirmará mediante el análisis molecular del gen TNSALP. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay pacientes con diagnóstico clínico claro que no presentan ninguna de las más de 300 mutaciones descriptas.

Sarcopenia y fracturas óseas

Dr. Carlos Mautalen

*Mautalen, Salud e Investigación. Instituto de Investigación en Salud Pública (IDISA)
Buenos Aires, Argentina*

La sarcopenia –disminución de la masa, la fuerza y el rendimiento musculares– afecta la calidad de vida, causa caídas y fracturas óseas e incrementa la morbilidad y la mortalidad.

La medición de la masa muscular apendicular (MMA) por DXA es sencilla y de resultado inmediato. El índice MMA/talla² es la base del diagnóstico de la sarcopenia. Otros criterios agregan la valoración de la fuerza de puño y la velocidad de marcha.

Un estudio prospectivo de 913 mujeres de 65 años seguidas durante 3,5 años estableció que, en las pacientes que se fracturaron, el riesgo relativo (RR) de aquellas que tenían un valor MMA/talla² anormal era 2,32 veces superior al de las que tenían un valor normal. Otros criterios que agregaban la fuerza de puño y la velocidad de marcha no resultaron útiles para establecer un RR significativo (Hars y col. *JBMR* 2016; 31:2048).

Varios estudios retrospectivos en mujeres con fracturas vertebrales mostraron que la prevalencia de sarcopenia (~45%) duplicaba la de los controles (~22%)(Fernández y col., 2016; Hida y col., 2017).

Diversos estudios retrospectivos en hombres con fracturas de cadera señalaron una prevalencia de sarcopenia de ~78% vs. 36% en los controles (Hida y col., 2013, Hong y col., 2015) y Yoo y col., 2016). Los mismos estudios observaron una prevalencia menor de sarcopenia en mujeres con fracturas de cadera (~44%) pero igualmente muy superior a la de los grupos control (~17%).

Finalmente, un grupo de expertos en osteoporosis publicaron recientemente un artículo ("Perspective") señalando que la prevención de las fracturas óseas debe incluir estudios de BMD, sarcopenia, diabetes e historia previa de caídas (Binkley y col. *JBMR* 2017; 32:1391).

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento de la sarcopenia deben ser parte integral del programa de prevención de las fracturas óseas.

Expresión de esclerostina además del hueso. Tejido hepático

Dra. Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. España.

La esclerostina, secretada principalmente por los osteocitos maduros, es un antagonista soluble de la vía de señalización Wnt/ β -catenina. Constituye un potente inhibidor de la formación ósea y su descubrimiento ha identificado el principal mecanismo por el que los osteocitos influyen en la actividad de los osteoblastos. A pesar de que su principal fuente de producción son los osteocitos, en los últimos años se ha descrito que células de otros tejidos también pueden expresar esclerostina en circunstancias específicas.

En la última década se han publicado numerosos artículos que destacan alteraciones en los valores de esclerostina circulante y se han identificado los factores que los regulan. Así, se han analizado en distintas enfermedades asociadas a alteraciones óseas como la espondilitis anquilosante, la insuficiencia renal crónica, la diabetes, el hipercortisolismo, el mieloma múltiple, y en lesionados medulares, entre otras.

Ya a inicios de los años 2000 y apoyando una posible expresión extraesquelética de esclerostina, se detectó expresión de *SOST*, el gen regulador de esclerostina, en un conjunto de tejidos humanos y líneas celulares. Así, se detectó expresión de *SOST* en la aorta y riñón fetal y, en menor magnitud, en cartílago e hígado. En esta década se ha demostrado la expresión de esclerostina en diversos tejidos humanos, en concreto en tejido renal, en aorta y en tejido hepático. En tal sentido, Cejka y cols. demostraron la presencia de esclerostina mediante inmunohistoquímica en biopsias de pacientes con enfermedad renal, predominantemente en las células tubulares proximales, mostrando un patrón de tinción citoplasmática difusa. Otros autores han probado la presencia de esclerostina en la capa subendotelial de la íntima aórtica, así como en las válvulas aórticas calcificadas de pacientes con aterosclerosis.

Recientemente, nuestro grupo analizó si la esclerostina se expresaba en tejido hepático. El motivo de este análisis fue el hallazgo de niveles circulantes elevados en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad que se manifiesta por una colestasis crónica y que se asocia a osteoporosis con baja formación ósea. Se evaluó la expresión del gen de la esclerostina (*SOST*) y la presencia y distribución de esclerostina por inmunohistoquímica en biopsias hepáticas de 11 pacientes con CBP y en 5 muestras hepáticas normales. *SOST* se sobreexpresó en las biopsias de pacientes con CBP en comparación con las muestras de hígado control. Además, se detectó esclerostina por inmunohistoquímica en 7 de las 11 biopsias hepáticas, localizada principalmente en las células epiteliales de los conductos biliares. La presencia de esclerostina se asoció con la gravedad de la colangitis, que está presente en las fases iniciales de esta en-



fermedad hepática. La interpretación de estos resultados fue que la expresión de esclerostina en el hígado y su asociación con colangitis histológica podrían explicar los altos niveles séricos de tal proteína en pacientes con CBP. En conjunto, la esclerostina influiría en la disminución de la formación ósea en esta enfermedad colestásica. Sin embargo, la ausencia de datos de la expresión de esclerostina en tejido óseo limita este mensaje.

En resumen, se ha detectado expresión de esclerostina en tejidos extraesqueléticos, apuntando a que el osteocito no es la única fuente de esclerostina; sin embargo, su contribución a la regulación del remodelado óseo está por aclararse.

Osteoporosis en insuficiencia renal crónica

Dr. Armando Luis Negri

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), CABA, Argentina.

La prevalencia de osteoporosis e insuficiencia renal crónica (IRC) aumentan progresivamente con la edad y ambos factores tienen un impacto importante e independiente sobre la salud ósea. En los pacientes con enfermedad renal crónica que desarrollan fracturas por fragilidad, una pregunta razonable es si la causa de las fracturas responde a la presencia de osteoporosis o a la enfermedad ósea metabólica relacionada con la insuficiencia renal crónica. También es importante saber si podemos utilizar la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) para predecir fracturas en la población con IRC. La IRC se clasifica en estadios 1 a 5 y este último si está o no en diálisis. Las guías KDIGO establecen que, en los estadios 1-3, se pueden utilizar los criterios de la OMS (*T score* <-2,5) para hacer diagnóstico de osteoporosis siempre que no haya alteraciones bioquímicas que sugieran trastorno mineral óseo relacionado con la IRC (CKD-MBD). El riesgo de fracturas óseas, especialmente fractura de cadera, se incrementa de manera muy importante en los estadios más avanzados de la IRC (4 y 5) hasta cuadruplicar los de la población general. La actualización reciente de las guías KDIGO establece que se puede utilizar la DMO especialmente de cadera para predecir riesgo de fractura en estadio 5 de IRC, especialmente en ausencia de elevaciones importantes de la parathormona (PTH). En cuanto al tratamiento, los bisfosfonatos por prospecto no se recomiendan con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, estudios *post-hoc* (para alendronato y risedronato) han demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas para pacientes con IRC avanzada similar a pacientes con insuficiencia renal leve o sin insuficiencia renal. Un tema especial es el uso de zoledronato intravenoso (IV): por prospecto se sugiere hacer un CCr (o eGFR por C-G) antes de cada aplicación. Como las infusiones rápidas tienen riesgo de provocar deterioro agudo de la función renal se sugieren tiempos de infusión de 30 minutos para estadio 3 de IRC. Los pacientes deben estar bien hidratados, sin tomar diuréticos por varios días y evitando AINE. En lo concerniente al uso *off-label* en estadios 4 y 5 de IRC con osteoporosis establecida se sugieren tiempos más lentos de infusión (60 minutos). La eficacia y la seguridad del denosumab en IRC fueron analizadas en el estudio *Freedom* (ningún paciente en estadio 5). La eficacia del tratamiento no varió por estadio de función renal y la incidencia de eventos adversos fue similar. Finalmente, para la aprobación del teriparatida se enrolaron pacientes con creatininas menores de 2 mg/dl. En un estudio *post-hoc* de un pequeño subgrupo de pacientes con eGFR tan bajo como 30 ml/min, la utilización de teriparatida 20 a 40 µg/día tuvo un efecto anabólico

manifestado por incremento en marcadores de actividad osteoblástica y en la densidad mineral ósea sin efectos adversos.

VIERNES 13 DE OCTUBRE

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) mediated bone disease

Suzanne Jan de Beur, MD

Johns Hopkins University School of Medicine. USA

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), one of the “circulating” FGFs, is produced by osteocytes and exerts its action on the kidney and parathyroid glands to maintain phosphate homeostasis and regulate vitamin D synthesis and metabolism. The excessive or insufficient production of FGF23 leads to a wide variety of bone and mineral disorders. FGF23 is regulated by systemic factors such as $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, phosphate, calcium, PTH and iron as well as local factors expressed in bone such as PHEX, MEPE, DMP-1, and ENPP1. FGF23 requires the presence of α -Klotho for interaction with and activation of the Fibroblast Growth Factor Receptor 1c (FGFR1c). FGF23 excess results in hypophosphatemia secondary to reduced renal phosphate reabsorption and dysregulated active vitamin D synthesis which leads to bone demineralization and fractures. Etiologies of FGF23 excess include neoplastic production of FGF23 (Tumor Induced Osteomalacia), *FGF23* missense mutations that prevent FGF23 protein degradation (Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets), and overproduction of FGF23 in bone through either overgrowth of dysplastic bone (Fibrous dysplasia, Osteoglophonic Dysplasia, Epidermal Nevus Syndrome) or deficiency in local regulatory factors such as PHEX (X-linked Hypophosphatemia), DMP-1 (Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 1), ENPP1 (Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 2). FGF23 deficiency results in hyperphosphatemia secondary to renal phosphate retention and elevated $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ which lead to ectopic calcification in various tissues. Mechanisms of FGF23 deficiency include inactivating mutations in the *FGF23* gene, defective FGF23 glycosylation due to GALNT3 mutations that render FGF23 more susceptible to proteolytic cleavage and inactivation, and FGF23 resistance due to mutations in α -Klotho, the FGF23 co-receptor. The purpose of this talk is to review the FGF23- α -Klotho signaling pathway, highlighting the latest developments in FGF23 regulation and action and to describe the clinical and molecular features of disorders associated with FGF23 excess or deficiency.

Efecto de naringina sobre los tejidos que regulan la homeostasis del calcio en modelos animales

Nori G. Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-UNC).

Naringina (NAR) es un flavonoide que se obtiene del pomelo y de otros frutos cítricos. Tiene numerosas propiedades biológicas tales como actividades antioxidantes, anti-inflamatorias, antiapoptóticas y anticancerosas. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado su utilidad en varios modelos preclínicos de aterosclerosis, desórdenes cardiovasculares y reumatológicos, osteoporosis, diabetes, etc. Sin embargo, no hay mucha información acerca del efecto de NAR sobre la homeostasis del calcio en animales de experimentación, salvo cierto efecto osteoaná-



bólico en animales osteoporóticos. En nuestro laboratorio recientemente hemos investigado el efecto de NAR sobre el intestino, hueso y riñón de animales con diabetes tipo 1 y sobre intestino de ratas con síndrome metabólico (SM). En ratas diabéticas observamos que NAR previene la disminución de la absorción intestinal de Ca^{+2} través del mantenimiento del estado redox del duodeno. En huesos largos de los mismos animales mejora la DMO y el CMO. Con respecto a la microestructura trabecular, demostramos que NAR incrementa el volumen óseo, el grosor trabecular, el número de trabéculas y disminuye la separación entre trabéculas en comparación con los mismos parámetros de las ratas diabéticas, efectos que no se produjeron en ratas con hueso normal. El mecanismo de acción de NAR no está muy claro. Hay cierta evidencia de que NAR promueve la diferenciación y proliferación de los osteoblastos (OB) y la diferenciación de células *stem* mesenquimales de la médula ósea en OB. En nuestro estudio observamos que NAR produce incremento del contenido de osteocalcina en el hueso y en suero, una indicación de actividad osteogénica. También demostramos disminución de células TRAP(+) por tratamiento con NAR en comparación con las ratas diabéticas, lo cual sugiere inhibición de la osteoclastogénesis. Además observamos que NAR evita el aumento del número de adipocitos en médula ósea que es causado por la deficiencia en insulina. El estrés oxidativo que produce la diabetes a nivel del hueso, tales como depleción de GSH y aumento de la actividad del sistema antioxidante, es en gran parte bloqueado por NAR aunque no en forma total. Los efectos de NAR parecen deberse a la actividad osteogénica de NAR y no a la mejoría de síntomas de la diabetes ya que el peso corporal, la hiperglucemia, la hipoinsulinemia y los niveles de HbA_{1c} no se modifican con NAR. En riñón, NAR también evita el estrés oxidativo generado por la deficiencia en insulina. En cuanto al SM, NAR previene la disminución en la absorción intestinal de Ca^{+2} mediante protección de la expresión proteica de moléculas de las vías transcelular (TRPV6, calbindina D_{9k} y bomba de Ca^{+2}) y paracelular (Claudinas 2 y 12), quizás como consecuencia de un incremento del receptor de vitamina D (VDR), el cual al interactuar con su ligando conduciría a normalizar el contenido de los transportadores que intervienen en el transporte intestinal del catión. NAR bloquea el incremento del radical O_2^{\cdot} y de los grupos carbonilos proteicos, la disminución de las actividades de SOD y CAT, el aumento de NO^{\cdot} y la nitrosilación de proteínas así como el incremento de IL-6 y NFkB en intestino de ratas con SM. En conclusión, los estudios precedentes sugieren que NAR podría ser una herramienta terapéutica coadyuvante para el mantenimiento de la homeostasis del calcio en patologías metabólicas que pueden desarrollar enfermedades óseas asociadas.

Effect of human monoclonal anti-FGF23 antibody in X-linked hypophosphatemia and tumoral hypophosphatemic osteomalacia (TIO)

Suzanne Jan de Beur, MD

Johns Hopkins University School of Medicine. USA

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), one of the “circulating” FGFs, is produced by osteocytes and exerts its action on the kidney and parathyroid glands to maintain phosphate homeostasis and regulate vitamin D synthesis and metabolism. Excess FGF23 causes renal phosphate wasting with resultant hypophosphatemia and defective $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ synthesis and metabolism which leads to bone demineralization. Excessive FGF23 leads to a variety of bone and mineral disorders including TIO, in which mesenchymal tumors ectopically produce FGF23; Epidermal Nevus Syndrome (ENS) where overgrowth of dysplastic bone leads to excess circulating FGF23; and X-linked Hypophosphatemia (XLH) where deficiency of the local bone regulatory

factor, PHEX, leads to excess circulating FGF23. Children with XLH have short stature, rickets, long bone deformities and dental abscesses. In adults with XLH, hypophosphatemia is caused by inappropriately elevated circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels, leading to persistent osteomalacia, musculoskeletal pain, stiffness, pseudofractures, osteoarthritis, enthesopathy and muscle dysfunction. Tumor-induced Osteomalacia (TIO) and Epidermal Nevus Syndrome (ENS) are rare conditions in which ectopic FGF23 production leads to decreased renal phosphate reabsorption, impaired $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ synthesis, and osteomalacia with pain, weakness, and decreased mobility.

Burosumab is an investigational fully human monoclonal antibody that binds FGF23 and inhibits its activity. The purpose of this talk is to review the phase II and phase III clinical trial data for Burosumab for the treatment in X linked hypophosphatemia (XLH) in adults and children and the phase II clinical trial data of Burosumab treatment for Tumor Induced Osteomalacia (TIO) and Epidermal Nevus Syndrome (ENS).

We will review:

1. A Phase 3 Randomized, 24 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in 134 Adults with X-Linked Hypophosphatemia (XLH) that includes biochemical, skeletal and functional end-points.
2. 64-Week Results of a Randomized, Open-label, Phase 2 Study of Burosumab in 52 Children with XLH that includes biochemical, skeletal and functional endpoints.
3. An ongoing open-label, Phase 2 study evaluating the use of burosumab (KRN23) in 17 adults with TIO or ENS. Data will be presented including biochemical, skeletal and functional end-points.

SÁBADO 14 DE OCTUBRE

Abaloparatida

Dra. Paula Rey

Médica clínica y osteóloga. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Docente de la Maestría de Osteología de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

La abaloparatida (ABL) es una nueva droga anabólica ósea aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, a la venta por ahora solo en los Estados Unidos desde junio de 2017 con el nombre Tymlos®; Radius es el laboratorio estadounidense que la desarrolló. Se trata de un análogo sintético recombinante humano de la PTHrp (1-34), que comparte la primera parte de la molécula con la teriparatida (TPTD), aunque con cambios en su parte final con los aminoácidos que presenta la PTHrp que producen una respuesta distinta en la conformación del receptor de la PTH/PTHrp (PTH R1, receptor tipo 1 de la PTH). Si bien la PTH y la PTHrp se unen para sus acciones fisiológicas al mismo receptor PTH R1, la PTHrp tiene una acción paracrina en el desarrollo del tejido óseo endocondral, mientras que la PTH es la hormona que regula la homeostasis del calcio. La mayor afinidad de la PTHrp por la conformación RG del receptor daría una producción más corta de AMP cíclico en este paso, en relación con la señalización que produce la TPTD. Esto explicaría una menor activación de la resorción por parte del osteoblasto y menor efecto hipercalcemiante.

Se presenta en un inyector prellenado con 30 dosis que no requiere refrigeración y se administra en inyección subcutánea; la dosis de 80 µg/día es la que demostró eficacia y seguridad según los estudios de fases clínicas iniciales. Se propone, al igual que con la TPTD, un uso no



mayor de 24 meses una sola vez en la vida. Por la experiencia en ratas con dosis altas de TPTD que causó osteosarcoma, este riesgo se menciona también para ABL, pero hasta hoy no hay registros relacionados con TPTD y este tumor en personas. Como parte de los efectos adversos no serios se describen: hipotensión ortostática, hipercalcemia, hipercalciuria y litiasis renal, mareos, náuseas, cefaleas, palpitaciones y fatiga.

El estudio de fase III multicéntrico (10 países), aleatorizado controlado, que se publicó en 2016 en *JAMA*, "ACTIVE" presentó los resultados de 18 meses de tratamiento con ABL versus placebo en forma doble ciego y con una tercera rama de tratamiento abierta que recibió TPTD. Participaron un poco más de 800 mujeres posmenopáusicas en cada grupo, entre 49 y 86 años, con criterios de osteoporosis densitométrica puntaje T entre -2,5 y >-5 en columna o cadera, o en ambas, con fracturas vertebrales, 2 leves o 1 moderada o con el antecedente de una fractura no vertebral con bajo impacto en los últimos 5 años, y mujeres mayores de 65 años con puntaje T entre -2 y -5 con fracturas o, en el caso de no tener fracturas, la densitometría debería ser entre -3 y -5. La densidad ósea fue significativamente mayor que en el grupo placebo al igual que la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales; además se registraron menos hipercalcemias que en el grupo con TPTD. Los marcadores mostraron aumento inicial del P1NP, más marcado para TPTD, mientras que el incremento a partir de los 3 meses del CTX fue menor para ABL. La reducción de riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales fue semejante para ambas drogas activas, -86% ABL y -80% TPTD. En 2017 se presentó la extensión del estudio con un tratamiento activo total de 24 meses, Activextend; en los 6 meses siguientes se empleó tanto placebo como ABL con alendronato (ALN), demostrando que continuaba la reducción de riesgo para fracturas vertebrales, no vertebrales, clínicas y osteoporóticas mayores. Ganancia de densidad ósea significativa para ABL/ALN.

La histomorfometría ósea (78 biopsias) constata las modificaciones propias de fármacos que activan el osteoblasto.

Romozosumab

Dr. Fabio Massari

Investigador Principal y Director Médico Área de Investigación Clínica IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas; Profesor Adjunto Maestría Osteología, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

Romozosumab (ROMO) es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe a la esclerostina (o proteína del gen SOST), que es secretada por los osteocitos y actúa como antagonista de la señal de la vía canónica Wnt, y, como consecuencia, anula la diferenciación y/o función de los osteoblastos.

El ROMO, inhibiendo a la esclerostina, mantiene activada la vía Wnt- β -catenina, con acción estimuladora osteoblástica y, por lo tanto, determina un efecto positivo sobre la formación ósea, aunque también ejercería un efecto antirresortivo.

En dosis de 210 mg, administrado por vía subcutánea una vez al mes, demostró en estudios de fase II un incremento significativo de la densidad mineral ósea y aumento de los marcadores de formación en los primeros 6 a 9 meses, con persistente disminución de los marcadores de resorción.

En el estudio de fase III (FRAME Cosman F y col., 2016), en 7180 pacientes con osteoporosis, a 12 meses, los tratados con ROMO confirmaron efectos positivos en la densidad mineral ósea medida por densitometría, con incrementos del 13% en columna lumbar, 5% en cuello

femoral y 6,8 % en cadera total; esto se tradujo en una reducción significativa del 73% en la prevalencia de fracturas vertebrales en comparación con el grupo placebo, y mostró además una reducción del 36% en las fracturas clínicas, y con una tendencia no significativa de reducción de las fracturas no vertebrales que estaría condicionada por características de la selección muestral del estudio.

Su perfil de tolerancia y seguridad clínica es adecuado, con una baja incidencia de los efectos adversos comunes a los agentes antirresortivos más potentes, y aún se sigue evaluando su perfil de efectos cardiovasculares.

Tratamientos secuenciales y combinados en osteoporosis

Dra. Silvina Mastaglia

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

La fragilidad esquelética asociada a osteoporosis es la consecuencia de un desequilibrio entre resorción y formación ósea, que conduce a la pérdida de masa y calidad ósea. En la actualidad, los medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis pueden agruparse en dos categorías: anticatabólicos y anabólicos. Los primeros incrementan la resistencia ósea por disminución del remodelado óseo, mientras que los segundos lo hacen a través del aumento de la masa ósea como resultado de un incremento total del remodelado óseo, cuya fase de formación es de mayor magnitud que la de resorción.

Los medicamentos anticatabólicos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis son los bisfosfonatos (BF) y el denosumab (Dmab), un inhibidor del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL). La teriparatida (PTH [1-34] recombinante humana [TTPD]) es un potente promotor de la formación ósea, reservado su uso para pacientes con osteoporosis establecida y severa. En vista de la actual discusión sobre el uso prolongado de los tratamientos anticatabólicos y las recomendaciones de los organismos regulatorios de emplear TTPD por un tiempo no mayor de 24 meses, el tratamiento de los pacientes con osteoporosis establecida y severa requiere, en muchos casos, esquemas secuenciales.

Existe en la actualidad evidencia científica que respalda el uso de esquemas secuenciales para el tratamiento de la osteoporosis, aunque la respuesta terapéutica podría encontrarse condicionada por la secuencia de administración. Las opciones disponibles de secuenciación de medicamentos para osteoporosis son: dos medicamentos anticatabólicos, un anabólico seguido por un anticatabólico y un anticatabólico continuado por un anabólico.

En el primer caso, la administración de un no BF anticatabólico (p. ej., estrógenos, Dmab) seguido por un BF es una adecuada estrategia terapéutica para prevenir la pérdida de masa ósea que podría ocurrir a partir del momento de discontinuación debido a la farmacocinética de la medicación. La segunda opción es la administración de un anabólico (TTPD) seguido por un anticatabólico (Dmab), que proporciona una ganancia adicional tanto en la DMO de columna lumbar (+18,3%) como de fémur (+6,6%) a 4 años de tratamiento.¹ La tercera opción es un anticatabólico (BFs) continuado por un anabólico (TTPD), la cual permite un incremento de la DMO de columna lumbar (+5,3%) y en fémur total (+3,3%) durante 2 años de tratamiento.² Sin embargo, la administración de un anticatabólico más potente como Dmab seguido de TTPD permite un mayor aumento de la DMO de columna lumbar (+14%) y fémur total (+6,6%) a 4 años de tratamiento.¹ A pesar de la importante respuesta alcanzada en DMO con los esquemas



secuenciales para el tratamiento de osteoporosis, se requieren futuros estudios que evalúen la reducción del riesgo de fracturas conforme al orden de administración.

Por último, el uso combinado de dos medicaciones para osteoporosis administradas en forma simultánea es otra opción de esquema de tratamiento, cuyo objetivo es obtener mayor masa y resistencia ósea comparada con la monoterapia. Sin embargo, la evidencia científica disponible en la actualidad no justificaría, en términos de beneficios clínicamente significativos, la administración simultánea de dos medicamentos para osteoporosis.

Referencias

1. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9999):1147-55.
2. Stepan JJ, Burr DB, Li J, et al. Histomorphometric Changes by Teriparatide in Alendronate Pre-treated Women with Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21:2027-36.