RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
Vol.63 #3
2026
Copyright © RAEM. Todos los derechos reservados. ISSN 0326-4610. Buenos Aires (Argentina)



Volúmen 63 #3 2026

Sumario | Contents

CARTA AL EDITOR

TRABAJO ORIGINAL

I CONSENSO ARGENTINO SOBRE EL USO DE TESTOSTERONA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X EN ARGENTINA

A MIR-THYPE®-INTEGRATED NOMOGRAM FOR RISK PREDICTION OF LYMPH NODE METASTASIS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA: DEVELOPMENT AND VALIDATION USING TCGA DATA

REVISIONES

FRAGMENTOS DE tARN Y CÁNCER DE TIROIDES

MACRÓFAGOS Y COLÁGENO EN LA EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO: MECANISMOS CELULARES, DIFERENCIAS SEXUALES Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS

SAEM
Una publicación de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)

raem.org.ar

Indizado en CHEMICAL ABSTRACTS, EMBASE / EXCERPTA MEDICA, LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASE Y SciELO ARGENTINA

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

DIRECTORA EDITORIAL

Rosana Teresita Sklate
Médica Endocrinóloga
Jefa Sección Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. E.Tornú"
Buenos Aires. Argentina
Directora Carrera Especialistas en Endocrinología UBA

EDITORES ASOCIADOS

Sergio Mario Aszpis
Médico Endocrinólogo. Consultor de la División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires. Argentina. Ex Presidente de SAEM

Gabriela Brenta
Medica Especialista en Endocrinología. Coordinadora del Sector Tiroides, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.

Cristina Faingold
Médica Endocrinóloga.
Responsable Médico Servicio de Endocrinología y Diabetes, UA Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA.
Médica de planta Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Argentina.
Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Diabetes

Ana María Orlandi
Médica Endocrinóloga. Consultora de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Alvarez". Buenos Aires. Argentina.
Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA
Coordinadora de los Cursos on line de SAEM. Ex Presidente de SAEM.

Gabriela Brenta
Medica Especialista en Endocrinología. Coordinadora del Sector Tiroides, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.

Claudia Gabriela Pellizas
Profesora Asociada, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba (FCQ-UNC)
Investigadora Principal, CONICET
Directora de la Especialidad en Bioquímica Clínica área Endocrinología (FCQ-UNC)
Presidente electa de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS)

Fabián Pitoia
Jefe de la Sección Tiroides División Endocrinología - Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires. Declarado Personalidad Destacada en el Ámbito de las Ciencias Médicas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ex presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides

COMITÉ EDITORIAL

Pablo Arias
Médico Endocrinólogo y Doctor en Medicina.
Profesor Titular de Fisiología Humana en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

Hugo R. Boquete
Médico Especialista en Endocrinología. Endocrinólogo Infantil
Jefe de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Álvarez". Buenos Aires. Argentina.

Alicia Gauna
Médica Especialista en Endocrinología
Jefa División Endocrinología. Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor. Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor.

Nota. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

ISSN: 0326-4610

Indizado en CHEMICAL ABSTRACTS, EMBASE / EXCERPTA MEDICA, LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASE Y SciELO ARGENTINA

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Mirtha Guitelman
Médica Especialista en Endocrinología.
Coordinadora Neuroendocrinología, División Endocrinología. Hospital Carlos G Durand. Buenos Aires. Argentina.

Luis Grosembacher
Médico Endocrinólogo.
Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Pablo Knoblovits
Médico Especialista en Endocrinología.
Jefe de la Sección Andrología Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Ester M. Pardes
Doctora en Medicina, Facultad de Medicina, UBA. Médica Especialista en Endocrinología, UBA
Docente Autorizada UBA.
Médica de Planta de la División Endocrinología del Hospital JM Ramos Mejía, a cargo del Sector Suprarrenal. Buenos Aires. Argentina.

Claudia Sedlinsky
Médica Especialista en Endocrinología
Coordinadora del Sector Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina.

María Jimena Soutelo
Medico Endocrinóloga (UBA) especializada en diabetes (SAD).
Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Churruca Visca.

EDITORES CONSULTOS

Osvaldo Juan Ponzo
Médico Endocrinólogo. Doctor en Ciencias Fisiológicas-UBA
Profesor Titular de Fisiología Humana. Facultad de Medicina, UBA
Director del Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Fisiología Facultad de Medicina, UBA.
Medico de planta del Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán Buenos Aires. Argentina.

Marta Beatriz Barontini
Medica Consultora en Endocrinología. Doctora en Medicina
Ex Miembro de la Carrera del Investigador Científico. Categoría: Investigador Superior CONICET.
Ex Directora del Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr Cesar Bergadá. Hospital de Niños R. Gutiérrez CEDIE- CONICET. Buenos Aires. Arg.
Codirectora de la Maestría: Fisiopatología, Bioquímica y Clínica Endocrinológica. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Argentina.

Pilar De la Peña
Endocrinóloga: Hospital Real San José Valle Real en Guadalajara-México
Presidenta actual de FELAEN. Federación Latinoamericana de Endocrinología
Miembro del Comité Ejecutivo. Sociedad Internacional de Endocrinología
Miembro del grupo de trabajo de Educación para la Sociedad Internacional de Endocrinología
Revisora de la Revista Colombiana de Endocrinología
Conferencista Internacional

Ricardo S. Calandra
Especialista en Endocrinología y Andrología.
Investigador Superior y Emérito, CONICET. Laboratorio de Endocrinología Molecular de la Reproducción. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Buenos Aires. Argentina.

Denise Pires de Carvalho
Médica. Profesora Titular. Univer. Federal do Rio de Janeiro. Janeiro. Brasil.

Alberto Benjamín Chervin
Especialista y Consultor en Endocrinología.
Presidente de SAEM 2014-2015.
Co coordinador de Endocrinología Hospital Santa Lucía 1983-2015. Buenos Aires. Argentina.

José Costa Gil
Médico - Doctor en Medicina - Doctor Honoris Causa
Director Maestría en Diabetes Mellitus. Posgrado - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Alejandro F. De Nicola
Médico y Doctor en Medicina.
Investigador Superior del CONICET y Presidente de la Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental.
Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET. Buenos Aires. Arg.

James Fagin
Médico.
Jefe División de Subespecialidades Medicas. Miembro del Programa de Patogénesis y Oncología Humana. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. USA. Profesor de Medicina. Weill Cornell Medical College. USA.

Hugo Fideleff
Médico Endocrinólogo. Asistente extranjero, Facultad de Medicina de París, Francia.
Consultor honorario unidad de endocrinología, Hospital Álvarez. Buenos Aires. Argentina.

Guillermo Juvenal
Doctor en Ciencias Químicas.
Jefe División Bioquímica Nuclear, CNEA. Buenos Aires. Argentina
Investigador CNEA-CONICET.

Susana Mabel Leiderman
Medica Especialista en Endocrinología.
Consultora de la Sección Ginecología Endocrinológica del Servicio de Ginecología del Hospital de Clínicas. Buenos Aires. Argentina.

Oscar Levalle
Médico, Especialista en Endocrinología y Andrología.
Consultor Honorario de la División Endocrinología, Hospital Carlos Durand. Buenos Aires. Argentina.

Adriana Seilicovich
Doctora en Medicina.
Investigadora Superior de CONICET en INBIOMED (UBA-CONCET), Facultad de Medicina, UBA
Profesora Titular Consulta en Departamento de Biología celular e Histología, Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Buenos Aires. Argentina.

Isaac Sinay
Médico Endocrinólogo.
Asesor de la Unidad de Diabetes. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Hernán Tala Jury
Médico cirujano, especialista en Endocrinología. Subespecialista en enfermedades tiroideas y Cáncer de tiroides
Jefe centro de tiroides, Clínica Alemana: Santiago de Chile. Chile

Laura Boucai
Miembro, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Profesora Asociada de Medicina, Weill Cornell Medical College of Cornell University.
Secretaria, International Thyroid Oncology Group.
Jefa del Equipo de Tiroides, Comité directivo del Congreso Anual, Sociedad de Endocrinologia (USA)
Presidenta-pasada de Mujeres en Tiroidología, Asociación Americana de Tiroides (ATA)



COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA
METABOLISMO

Presidente
Dra. Susana Mallea Gil

Vicepresidente
Dra. Karina Danilowicz

Secretaria
Dra. Erika Abelleira

Prosecretario
Dr. Marcos Manavela

Tesorero
Dra. Marina Curria

Protesorero
Dra. Melina Sabán

Vocales
Dra. Andrea Kozak
Dra. Carolina Ballarino
Dra. Martha Suarez
Dra. Bibiana Fabre
Dra. Valeria García Roel
Dra. Laura Schiro

Vocales Suplentes
Dra. Patricia San Martin
Dra. Silvia Karslbrum
Dra. Fabiana Librandi

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volúmen 63 #3 2026
Sumario | Contents

CARTA AL EDITOR *6*

TRABAJO ORIGINAL

I CONSENSO ARGENTINO SOBRE EL USO DE TESTOSTERONA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS *7*
VALENTE S, CARPINTERO P, FERNÁNDEZ G, BELARDO A, CAPANDEGUI C, CARO R, FRANCHINA M, FREIJEDO V, FUSARO D, GÓMEZ GIGLIO F, HUDSON A, LEIDERMAN S, LITTERIO G, LÓPEZ M, MAREGA O, MARTIN L, MARTINO M, MOCARBEL Y, MOLINA R, ORTIZ G, PESADO A, PEYRALLO C, PILNIK S, PRADIER S, REY C, RODRÍGUEZ VIDAL D, SANDOR C, SAYEGH F, SHAYO S, SIGAL M, TUTZER M

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X EN ARGENTINA *16*
ALCONCHER LF; ÁVILA SA; BRUNETTO O; CAMINITI A; CASSINELLI H; D'ELIA M; DEL PINO M; DÍAZ AG; DIEHL M; FANO V; GALEANO MA; GIACOIA E; POLONSKY AC; RÍOS AV; STEFANO E; VITERBO G.

A MIR-THYPE®-INTEGRATED NOMOGRAM FOR RISK PREDICTION OF LYMPH NODE METASTASIS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA: DEVELOPMENT AND VALIDATION USING TCGA DATA *32*
DE OLIVEIRA ANDRADE LJ, CORREIA MATOS DE OLIVEIRA G, VINHAES BITTENCOURT AM, DE MATTOS SALLES OJ, MATOS DE OLIVEIRA L.

REVISIONES

FRAGMENTOS DE tARN Y CÁNCER DE TIROIDES *48*
JUVENAL GJ

MACRÓFAGOS Y COLÁGENO EN LA EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO: MECANISMOS CELULARES, DIFERENCIAS SEXUALES Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS *58*
REYNA-VILLASMIL E; MEJIA-MONTILLA J

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

CARTA AL EDITOR

La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología reconoció a la Dra. Ana María Galich como Maestra de la Endocrinología

Dra. Carmen Cabezón[1]

[1]Ex Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Maestra de la Endocrinología, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 2025.



En la ceremonia de cierre del XVI Congreso de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) 2026, realizado en Puerto Madryn, la institución le entregó el reconocimiento como Maestra de la Endocrinología a la Dra. Ana María Galich, destacada integrante de Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Poco se puede agregar respecto a la trayectoria científica y académica, a su labor permanente como docente y a su personalidad que no se haya dicho en la entrega de dicho reconocimiento con palabras cargadas de emoción por una de sus colaboradoras.

La faceta destacable de la personalidad de Ana no se desprende únicamente de su extenso curriculum científico y académico si no de su trayectoria del día a día como verdadera docente, repartiendo sus conocimientos y también sus inquietudes por adquirirlos y profundizarlos con todos y cada uno de los médicos en formación, así como con sus pares. Desde la atención de su muy nutrido consultorio compartida con los médicos más jóvenes donde el respeto al paciente y el enfoque clínico general ocupaba un lugar central en su participación en diversos ateneos, tanto del Servicio de Endocrinología como de otras especialidades y en los desarrollados en distintas instituciones y lugares físicos. Es para destacar su actitud donde además de volcar su experiencia y conocimientos en los casos que se discutían nunca faltaba un momento en que decía ¿“les puedo presentar un caso?” o su frase “pregunto desde mi ignorancia”.

Así repartió y lo sigue haciendo generosamente sus experiencias en su lugar de trabajo, el Hospital Italiano de Buenos Aires y a lo largo de todo el país con participación en charlas, disertaciones en congresos y participación en reuniones de trabajo con enorme capacidad para compartir sus conocimientos con los que la rodean.

A toda nuestra comunidad nos llena de emoción y orgullo el merecido reconocimiento de FASEN a Ana como figura maestra de la Endocrinología que es lo que desarrolla día a día, abarcando no solo el compartir el conocimiento sino generando inquietudes, ganas de aprender más, de desarrollarse en forma independiente y a su vez solidaria habiendo iniciado una huella que no se acaba si no que sigue haciéndose más larga y profunda en la endocrinología, la medicina en general y en los que con tanto afecto respeto la rodeamos.

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

I CONSENSO ARGENTINO SOBRE EL USO DE TESTOSTERONA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Valente S.[1], Carpintero P.[2], Fernández G.[1], Belardo A.[3], Capandegui C.[4], Caro R.[5], Franchina M.[5], Freijedo V.[5], Fusaro D.[6], Gómez Giglio F.[7], Hudson A.[8], Leiderman S.[1], Litterio G.[9], López M.[1], Marega O.[10], Martin L.[11], Martino M., Mocarbel Y.[1], Molina R.[12], Ortiz G.[19], Pesado A.[13], Peyrallo C.[14], Pilnik S.[3], Pradier S.[15], Rey C., Rodríguez Vidal D.[1], Sandor C.[5], Sayegh F.[16], Shayo S.[17], Sigal M.[18], Tutzer M.[3]

[1] Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[2] International Menopause Society / FLASCYM.
[3] Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[4] Hospital Inter-zonal General de Agudos Dr. Ricardo Gutiérrez de La Plata, La Plata, Argentina.
[5] Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio, Argentina.
[6] Instituto Ginecológico Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[7] Hospital Zonal de Bariloche "Dr. Ramón Carrillo", Bariloche, Argentina.
[8] Hospital General de Agudos "Dr. José María Ramos Mejía", Buenos Aires, Argentina.
[9] Maternidad del HIGA Evita Lanús, Buenos Aires, Argentina.
[10] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.
[11] Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
[12] Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.
[13] Hospital General de Agudos "Donación Francisco Santojanni", Buenos Aires, Argentina.
[14] Hospital General de Agudos "Bernardino Rivadavia", Buenos Aires, Argentina.
[15] Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[16] Hospital Universitario de la UNCuyo, Mendoza, Argentina.
[17] Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina.
[18] Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", Buenos Aires, Argentina.
[19] Asociación de Obstetricia y Ginecología de Rosario (ASOGIR).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 31 de agosto de 2026

Palabras clave:
Testosterona
Mujeres Pos-menopáusicas
Trastorno de Deseo Sexual Hipoactivo
Disfunción Sexual Femenina
Consenso
Terapia Androgénica

RESUMEN

Se presenta el I Consenso Argentino sobre el uso de testosterona en mujeres posmenopáusicas, desarrollado por un panel multidisciplinario de 31 especialistas mediante metodología *Delphi*. Se analizan indicaciones, contraindicaciones, dosificación, formulaciones y monitoreo de la terapia androgénica femenina. Se establece que la única indicación con respaldo científico es el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en posmenopausia con diagnóstico clínico confirmado. Se recomienda el uso de formulaciones transdérmicas a dosis fisiológicas, y se desaconsejan la vía oral, intramuscular y los implantes subdérmicos. Se clasifican los niveles de evidencia y grados de recomendación según estándares internacionales. El documento promueve una prescripción médica responsable, fundamentada en la evidencia científica disponible y libre de sesgos comerciales, adaptada al contexto clínico argentino.

Key words:
Testosterone; Postmenopausal Women
Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD)
Female Sexual Dysfunction
Consensus; Androgen Therapy

ABSTRACT

The First Argentine Consensus on the use of testosterone in postmenopausal women is presented, developed by a multidisciplinary panel of 31 specialists using *Delphi* methodology. Indications, contraindications, dosing, formulations, and clinical monitoring of female androgen therapy are analyzed. It is established that the only evidence-based indication is hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in postmenopausal women with confirmed clinical diagnosis. Transdermal formulations at physiological doses are recommended, while oral, intramuscular, and subcutaneous implant routes are discouraged. Levels of evidence and grades of recommendation are classified according to international standards. The document promotes responsible, evidence-based medical prescribing, free from commercial bias and adapted to the Argentine clinical context.

El presente artículo, correspondiente al I Consenso Argentino sobre el Uso de Testosterona en Mujeres Postmenopáusicas, se publica en la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo en carácter de copublicación oficial y también ha sido publicado en Revista Argentina de Sexualidad Humana de conformidad con el acuerdo suscripto entre Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana.

INTRODUCCIÓN

Este consenso nacional tiene como objetivo constituirse en una herramienta científica que dé respuesta a las crecientes demandas de las mujeres en el consultorio, así como brindar respaldo a los profesionales de la salud frente al uso de testosterona en mujeres postmenopáusicas.

La historia del uso de la testosterona en mujeres se remonta a la década de 1930, cuando comenzó a explorarse su utilidad en patologías ginecológicas como las "menorragias" (hoy denominadas sangrado uterino anormal, SUA), mastitis crónica y síntomas de disfunción sexual. Estudios posteriores observaron mejoras en el deseo sexual, el bienestar general y la calidad de vida. A lo largo del tiempo, esta molécula fue evaluada en diversos contextos clínicos, desde el tratamiento de tumores uterinos hasta su papel en la función sexual durante la menopausia. A pesar de su uso histórico, su prescripción continúa siendo controvertida por la falta de productos específicamente aprobados para mujeres y la escasez de datos de seguridad a largo plazo.

Desde una perspectiva fisiológica, la testosterona es producida en mujeres principalmente por los ovarios y las glándulas suprarrenales, y sus niveles disminuyen progresivamente con la edad. Este declive hormonal se relaciona con cambios en el deseo sexual, la energía, el estado de ánimo y la composición corporal. Además, la terapia hormonal estrogénica puede reducir aún más su disponibilidad biológica al aumentar la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

En función de la creciente necesidad de abordar con rigurosidad científica el uso de testosterona en mujeres y ante la aparición de consensos y guías internacionales — como el Global *Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women* (Davis *et al*., 2019) y la *Clinical Practice Guideline* publicada por la ISSWSH en 2021 (Parish *et al*., 2021)— se convocó en Argentina una reunión científica interdisciplinaria con el objetivo de desarrollar un consenso clínico nacional adaptado al contexto local. Para tal fin, se constituyó un panel de profesionales argentinos con reconocida trayectoria académica y clínica en el campo de la salud femenina, la sexualidad y la endocrinología, quienes se abocaron al análisis crítico de la evidencia científica disponible hasta el momento, con el propósito de ofrecer lineamientos claros, actualizados y contextualizados para la práctica médica en nuestro país.

MÉTODO

Diseño del consenso: Se conformó un panel multidisciplinario de 31 especialistas (de las áreas de Ginecología, Endocrinología, Sexología, Medicina Interna, entre otros) con experiencia en salud de la mujer, asegurando representación federal y multidisciplinaria.

La metodología seguida para elaborar las recomendaciones combinó la formulación de preguntas clínicas mediante el modelo PICO (del inglés: *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) con un proceso de consenso formal tipo Delphi.

Búsqueda de evidencia

A partir de las preguntas disparadoras PICO definidas (centradas en la indicación de testosterona en mujeres posmenopáusicas, eficacia en disfunción sexual, seguridad y monitoreo, entre otras), se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se consideraron metaanálisis recientes, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales pertinentes. En particular, se tomó en cuenta el metaanálisis global y revisión sistemática más completo disponible que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo (Islam *et al*., 2019). También se revisaron publicaciones sobre seguridad a largo plazo y alternativas terapéuticas (Achilli *et al*., 2017; Elraiyah *et al*., 2014). Asimismo, se integró la evidencia de una revisión sistemática reciente sobre el uso de testosterona en la postmenopausia (Ribera Torres *et al*., 2024).

Proceso de consenso

Con la evidencia recopilada, el panel elaboró un borrador de recomendaciones. Cada recomendación fue debatida y ajustada en rondas sucesivas de votación anónima tipo Delphi. Se definió un nivel de acuerdo de al menos 80% para considerar una recomendación como aprobada. Cuando no se alcanzó el consenso en la primera ronda, se discutieron las divergencias y se sometió a nuevas rondas de votación. Este proceso iterativo garantiza que las recomendaciones finales contarán con amplio respaldo de los expertos. Todas las recomendaciones de esta guía lograron consenso (mayoritariamente unanimidad) tras un máximo de dos rondas Delphi.

Clasificación de evidencia

Para graduar la solidez de las recomendaciones, se adoptó un sistema de niveles de evidencia y grados de recomendación basado en escalas aceptadas internacionalmente (similar al sistema SIGN). Cada afirmación sobre beneficio o riesgo está acompañada de un nivel de evidencia (p. ej., I, II, III o Insuficiente) según la calidad de los estudios disponibles, y un grado de recomendación (A, B, C, D u Opinión de expertos) según la fortaleza del apoyo científico. (Véase sección "Niveles de evidencia" más adelante para detalles). Esta clasificación se alineó con la utilizada por el consenso global de 2019 (Davis *et al*., 2019) para facilitar la comparación internacional.

Justificación del Consenso

El desarrollo de este consenso nacional se fundamenta en diversas razones de carácter clínico, científico y ético que responden a una necesidad creciente en el ámbito de la salud de la mujer:

- En primer lugar, se observa un incremento sostenido —y en muchos casos excesivo— del marketing dirigido a mujeres, que apela al ideal de una "juventud eterna" y promueve intervenciones hormonales sin el debido respaldo científico. Esta tendencia genera expectativas poco realistas y, en ocasiones, promueve prácticas no avaladas por la evidencia científica.
- En segundo lugar, persiste una importante carencia de datos robustos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con testosterona en mujeres, particularmente a largo plazo. A pesar de los avances recientes, los estudios disponibles presentan limitaciones metodológicas o duración insuficiente para establecer conclusiones definitivas en ciertos escenarios clínicos.

- Asimismo, se considera esencial ofrecer a la población una voz profesional y científica que contrarreste los discursos comerciales e ideológicos que circulan especialmente a través de las redes sociales. Estos discursos tienden a simplificar o distorsionar los conceptos de salud, sexualidad y envejecimiento, y pueden derivar en intervenciones inapropiadas o innecesarias.
- Finalmente, este consenso busca sentar las bases para una prescripción médica responsable, basada en la mejor evidencia científica disponible, libre de sesgos comerciales y enmarcada dentro de un modelo de atención centrado en la persona. Lejos de posturas dogmáticas, se promueve una mirada crítica, contextualizada y alineada con las buenas prácticas de salud pública.

Desarrollo del Consenso

1. Diagnóstico y evaluación clínica

1.1. Principios generales

- El diagnóstico de trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) es clínico, no bioquímico. Debe realizarse en un marco biopsicosocial que incluya historia sexual, factores personales, de pareja y culturales, comorbilidades y fármacos o sustancias que puedan impactar en el deseo. Nivel de Evidencia (NE) 1; Grado de Recomendación (GR) A. Se destaca que no debe utilizarse la medición de testosterona para diagnosticar HSDD, ya que la presencia o ausencia de HSDD no se correlaciona con niveles séricos de testosterona (Parish *et al*., 2021).
- Los profesionales pueden apoyarse en cuestionarios validados en español, como el FSFI (Índice de Función Sexual Femenina) o el cuestionario DESEA, entre otros, siempre que reciban formación para su correcta administración e interpretación. Estas herramientas pueden aportar información estructurada pero no constituyen un diagnóstico por sí solas, el cual sigue siendo clínico e integral.
- Otra herramienta útil para que el profesional aborde problemáticas o disfunciones sexuales es el modelo PLISSIT (*Permission, Limited Information, Specific Suggestions, Intensive Therapy*) y su versión extendida EXPLISSIT, que facilitan una intervención escalonada y la derivación oportuna según la complejidad del caso. Su uso puede servir de apoyo en el manejo inicial de dificultades sexuales (NE 2; GR B; Opinión de expertos). El modelo PLISSIT, descrito originalmente por Annon en 1974 y posteriormente ampliado, es una estrategia validada para atender necesidades de salud sexual en la práctica clínica (Taylor & Davis, 2006).

1.2. Evaluación previa al inicio de terapia con testosterona

- Testosterona total basal (pretratamiento).
  Objetivo: Determinar los niveles séricos de testosterona antes de iniciar la terapia, principalmente para evitar iniciar o mantener tratamiento en pacientes con valores basales suprafisiológicos. En tales casos, se debe descartar la causa del hiperandrogenismo antes de considerar terapia androgénica. Por otra parte, valores bajos de testosterona NO constituyen en sí mismos una indicación de tratamiento; el diagnóstico de HSDD es clínico y no debe basarse únicamente en un resultado bioquímico (NE 1; GR A). Es decir, una testosterona baja aislada no "confirma" un diagnóstico ni obliga a tratar si la paciente no presenta el cuadro clínico, del mismo modo que una testosterona normal no descarta HSDD (Parish *et al*., 2021).
- En resumen, el diagnóstico de HSDD es clínico; la cuantificación aislada de testosterona total no establece por sí sola la presencia del trastorno (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019).
- Control ginecológico vigente: Antes de iniciar la terapia, asegurar que la paciente tenga sus estudios de tamizaje ginecológico al día, según las recomendaciones nacionales. Esto incluye mantener la pesquisa mamaria y cervical acorde a la edad. Idealmente, al inicio del tratamiento, contar con una mamografía normal realizada dentro de los últimos 12 meses y una citología cervical dentro de los últimos 24 meses (NE 4; GR D – Opinión de expertos).
- Laboratorio general reciente (≤12 meses): Se sugiere haber evaluado hemograma, glucemia, función renal, hepatograma y perfil lipídico en el último año, como parte del estado general de salud de la paciente (NE 4; GR D – Opinión de expertos).

2. Beneficios y consideraciones terapéuticas

2.1. Beneficio clínico principal

- En mujeres posmenopáusicas con HSDD, la terapia con testosterona ha demostrado mejorar el deseo sexual (especialmente el deseo espontáneo), aumentar la frecuencia de encuentros sexuales satisfactorios y reducir el malestar asociado a la disfunción. Se trata de un efecto clínicamente relevante, aunque de magnitud moderada, consistente a través de ensayos controlados y metaanálisis (NE 1; GR A). En términos cuantitativos, los estudios reportan aproximadamente un evento sexual satisfactorio adicional por mes en promedio sobre el efecto placebo, junto con mejoras en las subescalas de deseo sexual, excitación, placer y capacidad de respuesta sexual, y disminución de la angustia relacionada con la actividad sexual (Islam *et al*., 2019).
- Se ha observado que una testosterona total basal más elevada y/o un SHBG elevado (p. ej., en mujeres bajo terapia estrogénica oral) se asocian a menor probabilidad de beneficio clínico con la terapia androgénica. Esto debería discutirse con la paciente antes de iniciar el tratamiento, manejando expectativas en caso de que sus parámetros sugieran una menor respuesta (NE 2; GR B). Por ello, se recomienda medir SHBG y testosterona total basal para individualizar el plan: las mujeres con SHBG muy alta podrían experimentar respuestas atenuadas (Parish *et al*., 2021).

2.2. Áreas sin beneficio demostrado

- Excitación sexual y orgasmo (considerados como dominios aislados): La terapia con testosterona no ha mostrado un beneficio consistente en la mejora de la excitación sexual ni de la función orgásmica cuando estos síntomas se presentan

de manera aislada, sin deseo hipoactivo concomitante (NE 1; GR A). En otras palabras, no existe evidencia sólida para utilizar testosterona con el objetivo exclusivo de tratar un trastorno de excitación sexual o una anorgasmia primaria; las recomendaciones internacionales enfatizan que la indicación con respaldo científico se limita al HSDD posmenopáusico, y no debe extrapolarse a otros subtipos de disfunción sexual femenina (Davis *et al.*, 2019).

- Calidad de vida global y bienestar general: No se ha encontrado evidencia de que la terapia con testosterona mejore la percepción global de calidad de vida ni el bienestar general de las mujeres posmenopáusicas con HSDD, más allá del efecto específico sobre la esfera sexual (NE 1; GR A). Los ensayos clínicos reportan que las puntuaciones de bienestar general no difieren significativamente entre grupos tratados con testosterona y placebo (Davis *et al*., 2019).
- Estado de ánimo (síntomas depresivos): La administración de testosterona en [MHB1.1]mujeres posmenopáusicas no ha demostrado una mejoría clínicamente relevante del estado de ánimo ni en síntomas de depresión cuando se evalúan de forma objetiva (NE 1; GR B). Los metaanálisis disponibles no muestran diferencias significativas en escalas de depresión entre testosterona y placebo, por lo que no se recomienda su uso con el fin primordial de tratar síntomas depresivos (Davis *et al*., 2019).
- Función cognitiva: La evidencia sobre efectos cognitivos de la testosterona en mujeres es insuficiente. Hasta el momento, los estudios no permiten concluir que la terapia hormonal con andrógenos mejore el rendimiento cognitivo ni prevenga el deterioro cognitivo en la postmenopausia (NE 4; GR D – Evidencia insuficiente). Son necesarios más estudios al respecto, y actualmente no se respalda su uso con este fin (Islam *et al*., 2019).
- Densidad mineral ósea (columna lumbar *y* cadera): Los datos disponibles no muestran beneficios de la testosterona sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Los ensayos controlados de 12 meses no hallaron diferencias significativas en la densidad ósea de columna, cadera total ni cuello femoral entre grupos tratados y no tratados (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019). Por lo tanto, la testosterona no debería ser utilizada con el objetivo de mejorar la salud ósea.
- Composición corporal y fuerza muscular: La evidencia clínica no revela cambios significativos en la masa muscular magra, la masa grasa corporal ni la fuerza muscular con dosis fisiológicas de testosterona en mujeres posmenopáusicas (NE 1; GR A). Los estudios, con número limitado de participantes para estos desenlaces, no han mostrado diferencias importantes en comparación con placebo (Islam *et al*., 2019). En consecuencia, la testosterona no debe ser indicada con la finalidad de modificar la composición corporal o aumentar la fuerza en esta población.

2.3. Indicaciones para terapia sistémica con testosterona

- Única indicación con evidencia: La mujer posmenopáusica (menopausia natural o inducida quirúrgicamente) con diagnóstico clínico confirmado de HSDD —luego de haber optimizado o abordado otros factores biopsicosociales contribuyentes y de haber recibido consejería en salud sexual— es la única situación donde la terapia sistémica con testosterona ha demostrado ser efectiva y está respaldada por la evidencia científica (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019). No se dispone de evidencia sólida que respalde su uso en mujeres premenopáusicas con bajo deseo ni en otros contextos fuera del descrito.
- Es imprescindible la decisión compartida con la paciente y la obtención de un consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento, dado que se trata de un uso *off-label (fuera de indicación aprobada)* de testosterona. Se debe informar claramente sobre los beneficios esperables, los posibles riesgos o efectos adversos y el plan de monitoreo durante la terapia (NE 1; GR A). Este paso es fundamental por razones éticas y legales; las guías internacionales enfatizan discutir el carácter no aprobado del tratamiento, equilibrando la información sobre eficacia y seguridad disponible, y documentar el consentimiento de la paciente (Parish *et al*., 2021).

2.4. Contraindicaciones

- Hiperandrogenismo clínico activo: Presencia de signos de androgenización como hirsutismo importante, acné severo o alopecia androgénica en actividad. En estos casos, se debe diferir o evitar el inicio de testosterona hasta completar el estudio etiológico de dichos signos (por ejemplo, descartar síndrome de ovario poliquístico, tumores productores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal no clásica, etc.) y/o hasta lograr la estabilización del cuadro. Igualmente, la terapia está contraindicada en presencia de hiperandrogenismo funcionalmente significativo. (NE 4; GR D – Opinión de expertos).
- Enfermedad hepática severa o activa: Dado que los andrógenos se metabolizan en el hígado, no se recomienda iniciar testosterona en mujeres con hepatopatía grave descompensada o hepatitis activa. Se sugiere posponer el tratamiento hasta que la función hepática esté estabilizada, para evitar complicaciones. (NE 4; GR D).
- Sangrado genital inexplicado: Ante una mujer con hemorragia uterina anómala de causa no esclarecida, se debe postergar cualquier terapia hormonal (incluida la testosterona) hasta completar los estudios diagnósticos pertinentes (p. ej., evaluación endometrial) y resolver la causa del sangrado. (NE 4; GR D).
- Cáncer hormonodependiente (mama, endometrio, ovario): Las pacientes con cáncer de mama, endometrio u otros tumores sensibles a hormonas representan una población especial. Los ensayos clínicos de testosterona en HSDD excluyeron a mujeres con antecedentes de cáncer de mama, por lo que no se dispone de datos de seguridad en este contexto. En general, se desaconseja el uso de testosterona en mujeres con cáncer de mama activo o antecedente de cáncer hormonodependiente, salvo quizá en circunstancias excepcionales y tras evaluación estricta. Si se considerara, debe ser una decisión conjunta e interdisciplinaria con el equipo de oncología, sopesando muy cuidadosamente riesgos y beneficios (NE 4; GR D – Opinión de expertos).

- Riesgo cardiovascular alto o enfermedad cardiovascular establecida, trombofilia u obesidad severa: Estas condiciones predisponen a eventos adversos y en su mayoría las pacientes fueron excluidas de los ensayos clínicos de testosterona. Por ende, la evidencia de seguridad no es directamente extrapolable a este grupo. Se recomienda optimizar el perfil de riesgo cardiovascular (control de factores como hipertensión, dislipemia, diabetes, peso) antes de considerar la terapia con testosterona, o evitarla si el riesgo no es modificable (NE 4; GR B–D – Opinión de expertos).
- Policitemia o hemocromatosis (o antecedentes de estas): Los andrógenos pueden estimular la eritropoyesis; por ello, en mujeres con policitemia vera, hemocromatosis o tendencia a hematocritos elevados, se aconseja evitar la terapia con testosterona o extremar la precaución, ya que podría agravar dichas condiciones (NE 4; GR D).
- Insuficiencia hepática o renal no controlada: Situaciones de falla hepática o renal avanzadas pueden alterar el metabolismo y excreción de hormonas. Se recomienda no iniciar testosterona hasta lograr la estabilización o mejoría de la función de estos órganos (NE 4; GR D).

2.5. Precauciones

- Uso concomitante de medicación antiandrogénica: En mujeres que estén recibiendo fármacos antiandrógenos (por ejemplo, espironolactona, finasteride, acetato de ciproterona, entre otros) se debe revisar la indicación de dichos fármacos y las posibles interacciones antes de añadir testosterona. Podrían antagonizar parcialmente el efecto buscado o indicar una condición subyacente (como hirsutismo) donde la testosterona estaría contraindicada. (NE 4; GR D – Opinión de expertos).

3. No extrapolar la evidencia: Las conclusiones sobre eficacia y seguridad de la terapia con testosterona en mujeres no deben extrapolarse a otras poblaciones o condiciones no estudiadas. En particular, no se recomienda aplicar estas evidencias a varones (cisgénero o transgénero), a otras disfunciones sexuales femeninas (distintas del HSDD) ni a mujeres fuera del rango etario posmenopáusico, ya que no hay datos que apoyen su uso en esos contextos (NE 1; GR A). La única indicación aprobada por consenso internacional es HSDD en posmenopausia; no existe respaldo científico para usar testosterona en trastornos como la falta aislada de excitación, anorgasmia, etc., o en mujeres premenopáusicas con bajo deseo fuera de protocolos de investigación (Davis *et al*., 2019).

4. Esquema terapéutico, dosis y formulaciones

4.1. Dosis y formulaciones recomendadas

- Principio general de dosificación: Se recomienda utilizar aproximadamente una décima parte de la dosis masculina cuando se empleen formulaciones transdérmicas diseñadas para varones (NE 1; GR A). Este principio deriva de la diferencia en los niveles fisiológicos de testosterona entre hombres y mujeres. Dosis del orden de 5–10 mg diarios de testosterona transdérmica producen concentraciones plasmáticas en el rango premenopáusico en la mayoría de las mujeres, evitando concentraciones suprafisiológicas (Davis *et al*., 2019).
- Uso *off-label* de gel masculino al 1% (50 mg/día en 5 g): En ausencia de productos comerciales específicos para mujeres, es práctica común utilizar geles transdérmicos masculinos ajustando la dosis. Por ejemplo, el gel de testosterona al 1% indicado en hombres a razón de 5 g (50 mg) diarios puede usarse en la mujer en dosis de 0,5 g diarios, lo que aporta aproximadamente 5 mg de testosterona por día (NE 1; GR A). Esta dosis suele ser suficiente para alcanzar niveles en rango femenino normal y ha sido la utilizada en numerosos ensayos clínicos en mujeres (Davis *et al*., 2019). Sin embargo, hasta la fecha no se han publicado estudios farmacocinéticos en mujeres con estas formulaciones.
- Crema transdérmica al 1% (formulación femenina): Existe una preparación de crema de testosterona al 1% aprobada en Australia específicamente para mujeres (Androfeme®), con dosis de 5 mg diarios, pero al momento de este consenso no está disponible en otros países. Esta formulación ha mostrado eficacia similar y un perfil de seguridad adecuado en estudios australianos (NE 1; GR A) (Parish *et al*., 2021). Su existencia refuerza el principio de dosificación reducida mencionado, pero dada su falta de acceso en Argentina, se recurre a las formulaciones para varones ajustadas en dosis.

4.2. Sugerencias sobre formulaciones

- Se recomienda evitar las formulaciones orales de testosterona en mujeres. Los preparados orales (ej. comprimidos de undecanoato de testosterona) se asocian con un impacto adverso en el perfil lipídico (disminución del colesterol HDL e incremento del LDL) y con mayor variabilidad en los niveles hormonales debido al efecto de primer paso hepático (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019). Las vías no orales (transdérmica, principalmente) ofrecen una liberación más estable y evitan en gran medida estos efectos negativos sobre las fracciones lipídicas.
- No se recomiendan las inyecciones intramusculares ni los *implantes subdérmicos* (*"pellets"*) de testosterona en mujeres. Estas vías de administración, comúnmente usadas en varones, tienden a producir niveles plasmáticos suprafisiológicos inmediatamente post-dosis, con fluctuaciones marcadas difíciles de controlar. Además, no existen datos suficientes de seguridad a largo plazo en mujeres con estas presentaciones. Por ende, se debe privilegiar la vía transdérmica diaria y evitar las formulaciones *depot* en este contexto (NE 4; GR D – Opinión de expertos) (Davis *et al*., 2019).
- Los preparados magistrales "bioidénticos" no estandarizados deben evitarse por varias razones: alta variabilidad en la concentración real del principio activo, falta de control de calidad farmacéutica y ausencia de evidencia robusta sobre su eficacia y seguridad. El panel desalienta su uso, recomendando en cambio recurrir a formulaciones aprobadas (aunque sea de forma *off-label*) que aseguren contenido confiable de testosterona (NE 4; GR D) (Davis *et al*., 2019). En caso de no contar con un producto aprobado disponible, y solo como último recurso, se utilizará una preparación magistral.

4.3. Evaluación de la respuesta clínica

- El beneficio clínico de la terapia suele comenzar a observarse hacia las 12 semanas de tratamiento continuo. Muchas pacientes reportan alguna mejoría alrededor de las 4–8 semanas, pero los efectos máximos sobre el deseo sexual y la frecuencia de encuentros satisfactorios típicamente se alcanzan alrededor de los 3 meses de uso. Esta latencia esperable debe explicarse a la paciente para evitar expectativas irreales de respuesta inmediata (NE 4; GR D – Opinión de expertos).
- Si no se documenta una mejoría clínica significativa a los 6 meses (por ejemplo, en el deseo sexual, en la frecuencia de encuentros satisfactorios o en la reducción del malestar sexual), se recomienda suspender el tratamiento por falta de eficacia y reevaluar causas subyacentes del bajo deseo u otras intervenciones terapéuticas. No se justifica mantener una terapia androgénica que no ha dado resultados clínicos en ese período (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019). En tales casos, se deberá reconsiderar el diagnóstico, optimizar factores psicosexuales y evaluar alternativas terapéuticas no hormonales (p. ej., terapia sexual especializada).

5. Duración terapéutica y seguridad

5.1. Duración terapéutica segura

- Los datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos controlados respaldan la seguridad del tratamiento con testosterona hasta 12 meses de uso continuo. En los ensayos de 6 a 12 meses de duración, no se han observado diferencias en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos tratados con testosterona (en dosis fisiológicas) y los grupos placebo (NE 1; GR A) (Achilli *et al*., 2017). De hecho, un metaanálisis amplio no encontró aumento de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares ni otros eventos mayores en este período.
- Datos de estudios observacionales y de extensiones abiertas de ensayos clínicos sugieren que el perfil de seguridad se mantendría hasta los 24 meses de terapia. Algunos seguimientos abiertos de 2 años no han reportado señales de alarma específicas, aunque estas evidencias tienen menor nivel de rigor (rango NE 2–4; GR B–D, dependiendo del estudio). En consecuencia, podría considerarse seguro hasta 2 años de uso en mujeres seleccionadas, con la debida cautela (NE 2–4; GR B–D). Cabe aclarar que no existen datos de seguridad más allá de 24 meses de tratamiento; las autoridades y consensos internacionales advierten que faltan estudios de mayor duración, por lo cual no se puede garantizar la seguridad a largo plazo más allá de ese período (Davis *et al*., 2019).
- Dado lo anterior, se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad y eficacia del tratamiento en cada paciente. No se aconseja prolongar la terapia con testosterona más allá de los 24 meses sin una reconsideración cuidadosa del caso. En la práctica, muchos expertos sugieren limitar a 24 meses la duración máxima continua y, llegado ese punto, suspenderla para reevaluar laevolución. Siempre se debe acompañar la intervención médica con medidas de apoyo (como terapia sexual) que apunten a mejorar la condición de base (GR A–B). Esta recomendación se basa en que, si bien no se han visto efectos adversos serios en 2 años, la seguridad a más largo plazo no está establecida, y se desconoce si la prolongación indefinida podría conllevar riesgos acumulativos (Davis *et al*., 2019).

5.2. Seguridad de acuerdo a la vía de administración

- Con la administración transdérmica de testosterona, manteniendo niveles plasmáticos dentro del rango fisiológico femenino, no se han observado efectos adversos consistentes sobre el perfil lipídico, el riesgo cardiovascular ni el riesgo oncológico (mamario o endometrial) en el corto y mediano plazo, según los datos agrupados de los ensayos clínicos disponibles (NE 1; GR A). En particular, los estudios muestran que la testosterona oral sí afecta negativamente al colesterol (baja el HDL y puede elevar el LDL), pero la testosterona no oral (transdérmica) no produce cambios significativos en los lípidos ni en otros parámetros metabólicos a corto plazo (Islam *et al*., 2019). Asimismo, no se han reportado aumentos de presión arterial, glucemia o HbA1c atribuibles a la testosterona transdérmica en las poblaciones estudiadas (Davis *et al*., 2019). En cuanto a riesgo de cáncer de mama, los datos a 6–12 meses no evidenciaron incremento en la incidencia de cáncer de mama ni cambios en la densidad mamográfica con niveles fisiológicos en rango premenopáusico de testosterona (Davis *et al*., 2019).

5.3. Monitoreo de efectos secundarios no deseados

- Durante el tratamiento, se debe vigilar la aparición de signos de exceso androgénico en la paciente. Entre los posibles efectos están el acné (especialmente en cara, pecho o espalda), el incremento no deseado del vello corporal o facial (hirsutismo), la acentuación de calvicie de patrón androgénico (alopecia), cambios en la voz (engrosamiento o ronquera) y clitoromegalia. Estos últimos dos efectos (voz más grave y aumento del tamaño del clítoris) no se han reportado como comunes en los estudios con niveles fisiológicos en rango premenopáusico de testosterona, pero son potencialmente irreversibles y por ello ameritan especial atención (NE 2–4; GR B–D). En los ensayos clínicos, el perfil de efectos adversos androgénicos fue generalmente leve: se observaron ligeras alzas en acné y crecimiento de vello en un porcentaje de mujeres, sin evidenciarse casos de virilización franca (alopecia significativa, clitoromegalia o voz grave) con dosis adecuadas (Davis *et al*., 2019). No obstante, el monitoreo periódico permite detectar tempranamente cualquier signo de androgenización; si estos ocurren, se debe reevaluar la dosis y considerar suspender el tratamiento para evitar su progresión.

6. Seguimiento y monitoreo

6.1. Seguimiento clínico

- En el seguimiento, el objetivo primario será corroborar la mejoría del deseo e interés sexual de la paciente. Una vez iniciada la terapia, se espera evidenciar un aumento en la libido y la reanudación o incremento de fantasías, pensamientos y motivación sexual, así como una reducción de la angustia asociada al bajo deseo (NE 1; GR A). Estas mejorías subjetivas

deben ser evaluadas en cada control clínico mediante la entrevista, idealmente comparando con la situación basal (Islam *et al*., 2019).

- Para apoyar la evaluación, se pueden utilizar herramientas estandarizadas de resultado. Instrumentos como el FSFI (*Female Sexual Function Index*) —que evalúa varios dominios de la función sexual femenina incluyendo deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor— y el FSDS-R (*Female Sexual Distress Scale, versión revisada*) —que mide el malestar asociado a la disfunción sexual— resultan útiles para establecer la línea de base y monitorear el cambio clínico con el tratamiento. Ninguno de estos cuestionarios cubre todos los aspectos de la función sexual ni sustituye la entrevista clínica, pero proveen métricas cuantitativas complementarias (NE 2; GR B). Es importante que el profesional esté familiarizado con su administración e interpretación. El uso de estas escalas validadas permite objetivar la evolución y respaldar las percepciones clínicas, aunque siempre integrando los hallazgos al contexto biopsicosocial de la paciente (Clayton *et al*., 2018). Si no se objetiva un beneficio clínico claro a los 6 meses de tratamiento (es decir, si la paciente no reporta mejoras significativas en su deseo sexual o una disminución de la angustia, y esto se confirma con evaluaciones clínicas y/o instrumentos), se debe suspender el tratamiento y reconsiderar el diagnóstico. En esa instancia, es necesario reevaluar factores contribuyentes (por ejemplo, problemas vinculares, trastornos del estado de ánimo, efectos de medicación concomitante) y explorar la necesidad de intervenciones adicionales de tipo psicológica o sexológica (NE 1; GR A) (Davis *et al*., 2019). La discontinuación evita exponer a la paciente a un fármaco sin provecho y brinda la oportunidad de reencausar el abordaje terapéutico.

6.2. Seguimiento bioquímico

- Testosterona total plasmática: Se recomienda repetir la medición de testosterona total entre las 3 y 6 semanas de iniciado el tratamiento. El objetivo de este control temprano es verificar los niveles alcanzados y ajustar la dosis para asegurar que la concentración se mantenga dentro del límite superior del rango fisiológico premenopáusico, sin excederlo NE 2; GR B). Posteriormente, se sugiere controlar la testosterona total cada 4–6 meses durante el primer año de tratamiento y, si todo se mantiene estable, espaciarlos a cada 6–12 meses en años sucesivos. Estas mediciones seriadas ayudan a detectar cualquier elevación inadvertida por encima del rango objetivo y a confirmar la adherencia al tratamiento (Davis *et al*., 2019).
- No existe un "rango objetivo" único absoluto de testosterona plasmática para todas las mujeres en tratamiento. A diferencia de otras hormonas de reemplazo, en testosterona femenina no se define un valor diana preciso, sino que el monitoreo busca evitar concentraciones suprafisiológicas y asegurar que la dosis sea la menor necesaria para lograr efecto clínico (NE 1–2; GR A–B). Las guías señalan que los niveles deben interpretarse siempre en conjunto con la respuesta clínica: si la paciente mejora y sus valores se mantienen dentro del rango premenopáusico alto, el objetivo está logrado; si los niveles estuvieran por encima de rango, se debe reducir la dosis incluso si no hay síntomas adversos manifiestos (Parish *et al*., 2021). En resumen, la medición periódica es una guía de seguridad, no un indicador de eficacia, la cual se evalúa principalmente por la evolución clínica.

6.3. Laboratorio y controles generales de salud

- Panel metabólico y general: Se aconseja repetir hemograma, hepatograma y perfil lipídico aproximadamente a los 6 meses de iniciado el tratamiento y luego anualmente mientras se mantenga la terapia, siempre que los resultados previos hayan sido normales (NE 2–4; GR B–D). Si alguno de estos parámetros estuviera alterado al inicio o sufriera cambios durante el tratamiento, la frecuencia de control deberá individualizarse. Esta recomendación surge de consideraciones teóricas y prudenciales: aunque la testosterona transdérmica no mostró afectar significativamente estas variables en el corto plazo, es buena práctica en medicina monitorear periódicamente el estado general de la paciente bajo cualquier terapia prolongada (Parish *et al*., 2021).
- Controles ginecológicos periódicos: Se debe continuar el seguimiento mastológico y ginecológico de rutina conforme a las guías de tamizaje nacionales según la edad y el riesgo individual de cada paciente. Iniciar terapia con testosterona no exime ni modifica las recomendaciones de tamizaje, por lo que se indica mantener, por ejemplo, la mamografía anual a partir de la edad establecida o antes en poblaciones de riesgo elevado, así como los controles ginecológicos periódicos (examen pélvico, PAP/VPH según corresponda) (NE 4; GR D). Es importante asegurar que estos controles estén actualizados antes de comenzar la terapia; por ejemplo, confirmando una mamografía reciente normal previo al inicio, dado que la presencia de una lesión mamaria subclínica sería una contraindicación para el tratamiento. Aunque la testosterona no ha mostrado aumentar el riesgo de cáncer de mama en el corto plazo (Davis *et al*., 2019), se insiste en no descuidar las medidas de prevención y detección temprana ya establecidas para la salud femenina (Parish *et al*., 2021).

7. Recomendaciones de uso y límites de indicación

- Poblaciones y situaciones no recomendadas: Hasta el momento, no se recomienda el uso de testosterona en mujeres premenopáusicas con HSDD (ni en otros subtipos de disfunción sexual femenina, como trastorno aislado de la excitación, anorgasmia primaria o trastornos de dolor sexual), salvo dentro de protocolos formales de investigación clínica. La evidencia sobre eficacia y seguridad en mujeres premenopáusicas es insuficiente o contradictoria, y no existen aprobaciones regulatorias en ese grupo. Del mismo modo, la terapia androgénica en mujeres jóvenes o en disfunciones distintas del HSDD generalizado no cuenta con respaldo científico actualmente (NE 4; GR D – Opinión de expertos). Este consenso se alinea con la postura internacional de limitar la testosterona a mujeres posmenopáusicas con HSDD, dado que no hay datos que apoyen su uso para otros fines (Davis *et al*., 2019).
- Se promueve un seguimiento multidisciplinario de las

pacientes bajo terapia con testosterona. Idealmente, el manejo debería ser coordinado entre la unidad de climaterio/endocrinología y profesionales de salud sexual/psicología, de forma tal de brindar una atención integral. Asimismo, en pacientes con comorbilidades relevantes (p. ej., enfermedad cardiovascular significativa) o con antecedentes de cáncer hormono-dependiente en remisión, se aconseja interconsulta con cardiología u oncología respectivamente, antes y durante el tratamiento, para evaluar riesgos particulares. Este abordaje colaborativo mejora la seguridad y efectividad de la intervención (NE 4; GR D – Opinión de expertos).

8. Niveles de evidencia y grados de recomendación

(Anexo 1)

Nivel de evidencia – Descripción:

- **1++:** Meta-análisis (MA) o revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos de alta calidad, o ensayos clínicos de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo.
- **1+:** MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con bajo riesgo de sesgo.
- **1−:** MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
- **2++:** RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con muy bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer relación causal.
- **2+:** Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con probabilidad moderada de relación causal.
- **2−:** Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y significativa posibilidad de que la relación no sea causal.
- **3:** Estudios no analíticos, como informes o series de casos.
- **4:** Opinión de expertos y experiencia clínica de autoridades reconocidas.

Grado de Recomendación – Descripción:

- **A:** Al menos un MA, *RS* o ensayo clínico calificado como 1++ directamente aplicable a la población diana; o un conjunto de evidencia consistente de estudios 1+.
- **B:** Evidencia consistente derivada de estudios 2++ directamente aplicables a la población diana; o evidencia extrapolada de estudios 1++ o 1+.
- **C:** Evidencia derivada de estudios 2+ directamente aplicables y consistente; o evidencia extrapolada de estudios 2++.
- **D:** Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios 2+.
- **Op. Exp.:** Recomendación basada en la opinión de expertos (cuando la evidencia científica es insuficiente).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Achilli, C., Pundir, J., Ramanathan, P. B., Sabatini, L., Hamoda, H., & Panay, N. (2017).** Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 107(2), 475–482.e15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.201 6.10.028

2. **Clayton, A. H., Goldstein, I., Kim, N. N., Althof, S. E., Faubion, S. S., Faught, B. M., Parish, S. J., Simon, J. A., Vignozzi, L., & Warnock, J. K. (2018).** The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(4), 467–487. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017. 11.002

3. **Davis, S. R., Baber, R., Panay, N., Bitzer, J., Perez, S. C., Islam, R. M., Kaunitz, A. M., Kingsberg, S. A., Lambrinoudaki, I., Liu, J., Parish, S. J., Pinkerton, J., Rymer, J., Simon, J. A., Vignozzi, L., & Wierman, M. E. (2019)**. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4660–4666. https://doi.org/10.1210/jc.2019-01603

4. **Elraiyah, T., Sonbol, M. B., Wang, Z., Khairalseed, T., Asi, N., Undavalli, C., Nabhan, M., Altayar, O., Prokop, L., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2014)**. The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3543–3550. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262

5. **Islam, R. M., Bell, R. J., Green, S., Page, M. J., & Davis, S. R. (2019).** Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(10), 754–766. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5

6. **Parish, S. J., Simon, J. A., Davis, S. R., Giraldi, A., Goldstein, I., Goldstein, S. W., Kim, N. N., Kingsberg, S. A., Morgentaler, A., Nappi, R. E., Park, K., Stuenkel, C. A., Traish, A. M., & Vignozzi, L. (2021)**. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Climacteric*, 24(6), 533–550. https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1891773

7. **Ribera Torres, L., Anglès-Acedo, S., López-Chardi, L., Mension Coll, E., & Castelo-Branco, C. (2024).** Systemic testosterone for the treatment of female sexual interest and arousal disorder (FSIAD) in the postmenopause. *Gynecological Endocrinology*, 40(1), e2364220. https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2364220

8. **Taylor, B., & Davis, S. (2006).** Using the extended PLISSIT model to address sexual healthcare needs. *Nursing Standard,* 21(11), 35–40. https://doi.org/10.7748/ns2006.11.21.11.35.c6380

***Nota:** dado que se trata de una publicación conjunta con la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana en esta ocasión se respeta el formato de citación APA que utiliza la *Revista Argentina de Sexualidad Humana* y no el de RAEM que es el de *National Library of Medicine* (NLM).

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X EN ARGENTINA

Alconcher LF[1]; Ávila SA[2]; *Brunetto O[3]; Caminiti A[4]; Cassinelli H[5]; D'elia M[6]; Del Pino M[7]; Díaz AG[8]; Diehl M[9]; Fano V[7]; Galeano MA[10]; Giacoia E[11]; Polonsky AC[12]; Ríos AV[13]; Stefano E[14]; Viterbo G[15]

[1]Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.
[2]Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.
[3]División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.
[4]Hospital Español, Rosario, Argentina.
[5]División Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
[6]Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina.
[7]Crecimiento y Desarrollo, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
[8]Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.
[9]Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.
[10]Diagnóstico por imágenes, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
[11]Servicio de Endocrinología, Hospital Alejandro Posadas, Haedo, Argentina.
[12]Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.
[13]Servicio de Odontología, Hospital Alejandro Posadas, Haedo, Argentina.
[14]Servicio de Ortopedia Infantil, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
[15]Servicio de Endocrinología, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 19 de junio de 2026
Revisión: 23 de julio de 2026
Aceptado: 14 de septiembre de 2026

Palabras clave:
Hipofosfatemia ligada al X
XLH
Raquitismo
Guía de Práctica Clínica
Argentina

RESUMEN

Introducción: La hipofosfatemia ligada al X (XLH) es la afección hereditaria más frecuente asociada con alteraciones en el transporte tubular de fosfato en los seres humanos. Sus características y gravedad pueden variar de un paciente a otro, con gran variedad de manifestaciones clínicas. Esta particularidad desencadena retrasos diagnósticos y variabilidad en el tratamiento, con mayor riesgo de complicaciones y compromiso de la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores y sus familias. **Métodos:** Se conformó un grupo multidisciplinario con experiencia en el abordaje de los pacientes con XLH con el objetivo de generar recomendaciones aplicables en Argentina y basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de XLH. Sobre una guía de práctica clínica regional, considerada de alta calidad metodológica tras su valoración por medio de la herramienta AGREE II, se aplicó el método ADAPTE para verificar la adaptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al ámbito nacional. **Resultados:** De un total de 97 recomendaciones originales, 61 fueron adoptadas sin modificaciones o con el agregado de al menos un punto de buena práctica; otras 27 fueron adaptadas por el grupo de expertos o bien removidas o fusionadas con otras directrices. **Conclusión:** Este listado de recomendaciones puede ser de utilidad para el abordaje de los pacientes pediátricos y adultos que viven con XLH, con el consecuente impacto sobre su calidad de vida y la carga de enfermedad en Argentina.

***Autor de correspondencia:** oscar.brunetto@gmail.com

Key words:
X-linked Hypophosphatemia
XLH
Rickets
Clinical Practice Guidelines
Argentina

ABSTRACT

Introduction: X-linked hypophosphatemia (XLH) is the most common hereditary condition associated with alterations in phosphate tubular transport in humans. Its characteristics and severity may vary from one patient to another, with a wide variety of clinical manifestations. This particularity leads to diagnostic delays and variability in treatment, with an increased risk of complications and compromised quality of life for patients, their caregivers, and their families. **Methods:** A multidisciplinary group with experience in managing patients with XLH was created with the aim of generating evidence-based recommendations applicable in Argentina for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with suspected or diagnosed XLH. Based on a regional clinical practice guideline, considered to be of high methodological quality after assessment using the AGREE II tool, the ADAPTE method was applied to verify the adaptability and applicability of the recommendations to the national context. **Results:** Considering the 97 original recommendations, 61 were adopted without modifications or with the addition of at least one good practice point; another 27 were adapted by the expert group or removed or merged with other guidelines. **Conclusion:** These recommendations may be useful for the management of pediatric and adult patients living with XLH and will have an impact on their quality of life and care.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia ligada al X (XLH), también llamada raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, es la afección hereditaria más frecuente asociada con alteraciones en el transporte tubular de fosfato en los seres humanos[1]. La XLH está causada por variantes con pérdida de función del gen que codifica la endopeptidasa reguladora del fosfato (*PHEX*), que conducen a un exceso de los niveles circulantes del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF23) y pérdida renal de fosfato[2], la cual provoca hipofosfatemia crónica, una alteración de la mineralización esquelética, y raquitismo/osteomalacia[3]. La incidencia global se estima en 3,9 a 5 casos por cada 100 mil nacidos vivos, con una prevalencia de entre 1,7 y 4,8 por cada 100 mil personas[3]. Las características y la gravedad de la XLH pueden variar de forma importante de un paciente a otro, incluyendo una gran variedad de manifestaciones clínicas que no solamente difieren entre los pacientes pediátricos y adultos, sino también entre casos dentro del mismo grupo etario o incluso dentro de una misma familia afectada. Esta particularidad desencadena retrasos en el diagnóstico y variabilidad en el tratamiento, con mayor riesgo de complicaciones y compromiso de la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores y sus familias.

En este marco, en Argentina se creó un grupo multidisciplinario conformado por endocrinólogos pediátricos y de adultos, pediatras especialistas en enfermedades poco frecuentes, nefrólogos pediátricos y de adultos, traumatólogos pediátricos, especialistas en diagnóstico por imágenes, genetistas y odontólogos, con experiencia en el abordaje de pacientes con XLH (incluidos), con el objetivo de generar recomendaciones aplicables en Argentina y basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de XLH. El público objetivo de estas recomendaciones son los profesionales del área de la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

El uso de la mejor evidencia científica disponible se considera un aspecto fundamental en el sistema de salud; la elaboración de recomendaciones validadas y las guías de práctica clínica (GPC) se definen a su vez como una adecuada estrategia para la aplicación de dicha evidencia a la práctica clínica[4].

Si bien las GPC son muy útiles para facilitar el diagnóstico y reducir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes, la adaptación de las directrices al contexto local de uso es un paso importante y necesario. De esta forma, las estrategias de adaptación de las GPC pueden mejorar su aceptación y cumplimiento: se ha demostrado que la participación activa de los usuarios finales en este proceso conduce a cambios significativos en la práctica[4]. El proceso de adaptación, sin embargo, debe preservar la integridad de las recomendaciones basadas en la evidencia cuando las diferencias en las circunstancias organizativas, regionales o culturales puedan requerir legítimamente variaciones importantes en las recomendaciones[4–6].

Se consideró la valoración de seis GPC locales o internacionales basadas en la evidencia por parte del grupo de expertos, desarrolladas entre 2019 y 2024[3,7-11]. Un equipo metodológico llevó a cabo la evaluación de la calidad de dichas GPC por medio de la herramienta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II)[12], que permite analizar el proceso de desarrollo y comunicación de la guía. AGREE II incluye 23 ítems que evalúan el grado de acuerdo en una escala de Likert de siete puntos (desde "muy en desacuerdo" a "muy de acuerdo") para seis dimensiones (alcance y objetivo, participación de los implicados, rigurosidad metodológica en la elaboración, claridad en la presentación de la guía, aplicabilidad e independencia editorial), así como una evaluación global de la calidad de la GPC. Con esta herramienta, se consideró que la GPC de Cárdenas Aguilera *et al*[3] para América Latina (2024) alcanzó una puntuación global de 6 en una escala de 7 puntos (total: 141/161 puntos posibles, 87,57 %), por lo cual el grupo de expertos consideró recomendar dicha guía para la adaptación.

En esta etapa, se propuso el método ADAPTE, con el objetivo de emplear una sistemática reconocida y validada para ratificar las recomendaciones ya existentes de dicha GPC o bien modificarlas para su adaptación al ámbito nacional de aplicación e implementación. El procedimiento completo del proceso ADAPTE se detalla en la actualización de su manual oficial[13]. Todas las recomendaciones de la GPC original fueron traducidas del inglés siguiendo la misma estructura de temas de la versión original y luego distribuidas mediante un formulario *on line (Google Form)* a cada miembro del grupo de expertos en forma cegada, junto con la solicitud de valoración de siete dominios específicos relacionados con la adaptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al ámbito local (ver Tabla 1). Para dichos dominios, se propuso una cuantificación mediante una escala de Likert de cuatro puntos ("muy de acuerdo", "de acuerdo", "en desacuerdo", "muy en desacuerdo") con la posibilidad de abstención para responder. Las opiniones de los expertos fueron recolectadas y procesadas por el equipo metodológico, para la identificación de aquellas recomendaciones que (a) podían adoptarse tal cual estaban formuladas, (b) requerían alguna modificación para su adaptación y, (c) podían requerir comentarios mediante el uso de puntos de buena práctica (PBP). Los resultados fueron discutidos por todos los evaluadores en teleconferencias de cierre para alcanzar un acuerdo global sobre cada una de las recomendaciones que habían requerido modificaciones o que habían sido moduladas empleando PBP. De un total de 97 recomendaciones originales, 61 fueron adoptadas sin modificaciones, mientras que otras 27 fueron adaptadas por el grupo de expertos (eventualmente con agregado de PBP) o bien removidas o fusionadas con otras directrices. La fuerza y la dirección de las recomendaciones originales, tras su renumeración correspondiente a la adaptación pueden consultarse en la Tabla 2.

RESULTADOS

Tras la valoración del grupo de expertos, las recomendaciones para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la XLH se presentan en las secciones siguientes. El nivel y la dirección de la recomendación se preservaron a partir de la GPC original para aquellas directrices que fueron adoptadas sin cambios o con el agregado de PBP.

Sección 1. Recomendaciones para el diagnóstico de XLH

Tabla 1. Preguntas para la valoración de la aceptabilidad y aplicabilidad de cada recomendación de la guía de práctica clínica original.

• ¿La población a la que se dirige la recomendación original **coincide con la pensada para el contexto local**?
• ¿La recomendación toma en cuenta **la visión y las preferencias del paciente** en el contexto para el cual está pensada?
• ¿La intervención y/o el equipamiento necesario están disponibles?
• ¿Se cuenta con la **experiencia necesaria (conocimientos y destrezas)** en el contexto local?
• ¿Existen barreras, legislaciones, políticas o problemas de recursos **que pudieran impedir la implementación** de la recomendación?
• ¿La recomendación es **compatible con la cultura y los valores de la población** en la cual será implementada?
• ¿Los beneficios que se podrían obtener de la implementación de la recomendación **valen la pena**?

Tabla 2. Dirección y fuerza de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica (GPC) original e identificación de las recomendaciones adaptadas.

Recomendación en la presente adaptación	Dirección y fuerza de la recomendación en la GPC original
1.1	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
1.2	Recomendación fuerte, a favor.
1.3	Recomendación fuerte, a favor.
1.4	Recomendación fuerte, a favor.
1.5	Recomendación débil, a favor (opinión de expertos).
1.6	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
1.7	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
2.1	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
2.2	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
3.1	Recomendación fuerte, a favor.
3.2	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
3.3	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
3.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
3.5	Recomendación fuerte, a favor.
3.6	Recomendación fuerte, a favor.
3.7	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
4.1	Recomendación débil, a favor.
4.2	Opinión de expertos.
4.3	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
4.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
4.5	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
4.6	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
5.1	Recomendación fuerte, a favor.
5.2	Recomendación fuerte, a favor.
5.3	Recomendación débil, a favor.
5.4	Recomendación fuerte, a favor.
5.5	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
5.6	Recomendación fuerte, a favor.
6.1	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.2	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.3	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.4	Recomendación fuerte, a favor.

6.5	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.6	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.7	Recomendación fuerte, a favor.
6.8	Opinión de expertos.
6.9	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
6.10	Recomendación fuerte, a favor.
7.1	Recomendación fuerte, a favor.
7.2	Recomendación fuerte, a favor.
7.3	Recomendación fuerte, a favor.
8.1	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
8.2	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
8.3	Recomendación fuerte, a favor.
8.4	Opinión de expertos.
8.5	Recomendación fuerte, a favor.
8.6	Recomendación fuerte, en contra.
8.7	Recomendación fuerte, a favor.
8.8	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
8.9	Recomendación fuerte, a favor.
8.10	Recomendación fuerte, a favor.
9.1	Recomendación débil, a favor.
9.2	Recomendación fuerte, a favor.
9.3	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
9.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
9.5	Recomendación fuerte, a favor.
10.1	Recomendación débil, a favor.
10.2	Recomendación débil, a favor.
10.3	Recomendación fuerte, a favor.
10.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
10.5	Recomendación fuerte, a favor.
10.6	Recomendación fuerte, a favor.
11.1	Recomendación fuerte, a favor.
11.2	Recomendación fuerte, a favor.
11.3	Recomendación fuerte, a favor.
11.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
11.5	Recomendación fuerte, en contra.
11.6	Recomendación fuerte, a favor.
11.7	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
11.8	Recomendación débil, a favor.
11.9	Recomendación débil, a favor.
11.10	Recomendación fuerte, a favor.
11.11	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
11.12	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
11.13	Recomendación fuerte, a favor.
11.14	Recomendación fuerte, a favor.
11.15	Recomendación fuerte, a favor.

11.16	Recomendación fuerte, a favor.
11.17	Recomendación fuerte, a favor.
11.18	Recomendación fuerte, a favor.
11.19	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
11.20	Recomendación fuerte, a favor.
11.21	Recomendación fuerte, a favor.
11.22	Recomendación débil, a favor.
12.1	Recomendación fuerte, a favor.
12.2	Recomendación fuerte, a favor.
12.3	Recomendación fuerte, a favor.
12.4	Recomendación fuerte, a favor.
13.1	Opinión de expertos.
13.2	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
13.3	Recomendación fuerte, a favor.
13.4	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
13.5	Recomendación adaptada (opinión de expertos).
13.6	Recomendación fuerte, a favor.

[1.1] Las características clínicas del raquitismo por XLH en la población pediátrica incluyen talla baja desproporcionada, alteraciones óseas (*genu* varo, *genu* valgo o alteraciones rotacionales de miembros inferiores y mineralización deficiente), malformación de Chiari y craneosinostosis, trastornos de la marcha, alteraciones generales en todos los tejidos dentarios, dolor óseo, debilidad muscular y limitación de la movilidad, que se manifiestan a temprana edad. En los adultos, persisten las deformidades descritas en la infancia (muchas veces, asimétricas). Al dolor y la persistencia de las alteraciones generales en todos los tejidos dentarios, se agregan osteomalacia, rigidez, entesopatías, artrosis, retraso en la consolidación de fracturas e hipoacusia.

PBP: en los pacientes adultos las alteraciones de los tejidos dentarios se acompañan de pérdida de piezas dentales y periodontitis.

[1.2] Se recomienda realizar una historia clínica completa que incluya anamnesis, antecedentes familiares de XLH o signos sugestivos, y examen físico completo de todos los aparatos y sistemas, con evaluación del estado general, antropometría, medición de segmentos corporales y deformidades esqueléticas.

[1.3] Se recomienda individualizar el abordaje clínico, teniendo en cuenta las distintas presentaciones de la enfermedad, tanto en la población pediátrica como adulta.

[1.4] Se recomienda realizar una evaluación antropométrica que incluya mediciones de peso, talla, perímetro cefálico y estatura sentada con cálculo del índice estatura sentada/estatura (ES/E) para objetivar la desproporción corporal. En pacientes pediátricos, graficar los datos haciendo referencia a tablas específicas para la población general, categorizadas por edad y género (consultar las tablas de referencia para la población argentina)[14,15].

[1.5] En casos de *genu* varo después de los 2 años de edad o *genu* valgo después de los 6 años, se recomienda derivar al especialista en ortopedia.

[1.6] Se recomienda que la evaluación de las extremidades inferiores incluya la medición de la distancia intercondílea en busca del *genu* varo y la distancia intermaleolar para el *genu* valgo.

PBP: el escanograma de los miembros inferiores es un recurso útil para efectuar este diagnóstico.

[1.7] En la población adulta, cuando se sospecha un cambio en la alineación, se recomienda remitir al paciente a ortopedia con imágenes de los miembros inferiores.

PBP: la imagen radiológica o escanograma debe incluir la cadera, las rodillas y los tobillos.

Sección 2. Estudios bioquímicos útiles para el diagnóstico de XLH

[2.1] Se recomienda realizar pruebas bioquímicas como niveles séricos y urinarios de fósforo y creatinina para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular (TFG), reabsorción tubular de fósforo (RTP) y reabsorción tubular máxima de fosfato para la TFG (TmP/TFG); además de calcio, fosfatasa alcalina, parathormona (PTH) y 25OHD.

PBP: en caso de estar disponible, puede realizarse la determinación de $1,25(OH)_2$-D_3.

[2.2] Se sugiere calcular la TmP/TFG mediante la ecuación basada en el nomograma de Walton-Bijvoet (P_P: concentración plasmática de fosfato, U_P: fosfato urinario, P_{Cr}: creatinina plasmática, U_{Cr}: creatinina urinaria). El valor normal en adultos oscila entre 2,8 y 4,0. Una reabsorción por debajo de 2,8 se considera baja. Los valores de referencia para la población pediátrica[16] se describen en la Tabla 3.

$$TmP/TFG = P_P - (U_P \times [P_{Cr} / U_{Cr}])$$

PBP: se dispone de aplicaciones y calculadoras *online* para estimar este parámetro.

Sección 3. Estudios radiológicos iniciales recomendados en pacientes con XLH

[3.1] Se recomiendan radiografías comparativas de frente de

Tabla 3. Valores de referencia de la TmP/TFG* para la población pediátrica.

Grupo etario	Rango (mmol/L)
Nacimiento	1,43 – 3,43
3 meses	1,48 – 3,30
6 meses	1,15 – 2,60
2 a 15 años	1,15 – 2,44

*TmP/TFG: reabsorción tubular máxima de fosfato para la tasa de filtrado glomerular.
Fuente de elaboración: Adaptada a partir de Payne, 1998[16].

muñecas y rodillas para el diagnóstico de XLH, para buscar signos de alteraciones compatibles con trastornos del metabolismo fosfocálcico, como irregularidades metafisarias que forman la imagen de una copa con concavidad hacia el lado epifisario, aumento del tamaño de la fisis y presencia de líneas de detención del crecimiento (Harris) en sitios de rápido crecimiento, como el fémur, el radio y el cúbito distales.

[3.2] En adultos, se sugiere realizar una radiografía de pelvis de frente y una radiografía lateral de ambas caderas, así como radiografías de frente y perfil de ambos fémures al momento del diagnóstico, para evaluar signos de pseudofractura. También se propone un escanograma de miembros inferiores con carga, para evaluar la calcificación de los ligamentos paravertebrales.

Se recomiendan radiografías adicionales en casos con antecedente de fractura, para evaluar el estado de consolidación e identificar sitios de pseudofractura. De igual forma, se recomiendan en caso de deformidades angulares o rotacionales de las extremidades.

PBP: cuando no sea posible efectuar la radiografía panorámica de miembros inferiores, pueden realizarse radiografías localizadas de dichos miembros (radiografía de fémur o tibia, de frente y perfil, en chasis de 43 x 70 cm, considerando la articulación proximal y distal).

[3.3] Para monitorear la respuesta al tratamiento médico en pacientes pediátricos, se recomienda emplear el puntaje RSS *(Rickets Severity Score)*[17], que se basa en los hallazgos radiográficos de la muñeca y rodilla del lado más afectado (ver Tabla 4).

[3.4] Si el paciente presenta clínicamente *genu* varo o *genu* valgo, se sugiere realizar una radiografía panorámica de miembros inferiores con carga o de pie, para el diagnóstico y localización de la deformidad.

PBP: de no contar con disponibilidad, puede recurrirse a lo señalado en el PBP de la recomendación 3.2.

[3.5] En pacientes con cefalea persistente, sospecha de hipertensión intracraneal o deformidad craneal, se sugiere realizar una resonancia magnética nuclear de cráneo y columna cervical, en búsqueda de craneosinostosis, malformación de Chiari y siringomielia.

[3.6] Se sugiere realizar una radiografía de cráneo en proyección frente y perfil en la primera evaluación para el diagnóstico de craneosinostosis. Si la primera consulta se realiza antes del año de edad y se descarta craneosinostosis en ese momento, se sugiere repetirla según evolución clínica.

[3.7] En casos de incertidumbre diagnóstica en relación con los hallazgos radiográficos (cierre de suturas, impresiones digitiformes, asimetría craneal) o de sospecha de hipertensión endocraneana, es recomendable solicitar una tomografía computada (TC) multicorte con ventana ósea y reconstrucción 3D del cráneo.

PBP: la imagen podría solicitarse incluso antes de las evaluaciones previas por neurocirugía y neuropediatría.

Sección 4. Frecuencia para la realización de imágenes y utilidad de la densitometría ósea (DMO)

[4.1] Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad mediante radiografías de muñecas y rodillas al menos una vez al año en niños con respuesta inadecuada al manejo o en aquellos que presentan progresión de las deformidades óseas a pesar del tratamiento médico.

[4.2] En adultos, se sugiere realizar una evaluación anual o bianual con radiografía de pelvis de frente y lateral de ambas caderas, particularmente tras el inicio del tratamiento. Este estudio está siempre indicado en caso de aumento del dolor.

[4.3] Se sugiere realizar una radiografía panorámica anual de las extremidades inferiores para realizar un seguimiento de las deformidades óseas, verificar la alineación de las extremidades o cuando sea necesaria una intervención quirúrgica.

PBP: de no contar con disponibilidad, puede recurrirse a lo señalado en el PBP de la recomendación 3.2.

[4.4] En pacientes que reciben terapia convencional o que reciben burosumab, se recomienda realizar una ecografía renal anual o bianual en individuos sin nefrocalcinosis ni hipercalciuria; en aquellos con nefrocalcinosis, hipercalciuria persistente o litiasis diagnosticada, se propone el seguimiento al menos anual con ecografía o TC.

[4.5] Es recomendable la consulta precoz para evaluación odontológica a partir de los 5 años y en adultos, con imágenes diagnósticas a consideración del especialista, con seguimiento recurrente de acuerdo con cada caso individual.

PBP: es recomendable repetir las normas de salud e higiene bucal en cada consulta.

[4.6] No se recomienda la medición rutinaria de la DMO para evaluación de la salud ósea en pacientes con XLH.

PBP: la eventual determinación de la DMO podrá definirse para cada paciente adulto en forma individual, según el criterio del profesional tratante.

Sección 5. Indicaciones de estudio genético para confirmar XLH

[5.1] En todo paciente con hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos compatibles con XLH, y con antecedentes familiares

Tabla 4. Puntaje RSS *(Rickets Severity Score)*.

Muñeca: puntaje del radio + puntaje del cúbito (se elige el lado más afectado) • 0 puntos: placa de crecimiento normal. • 0,5 puntos: radiotransparencia metafisaria sin deshilachado o irregularidad. • 1 punto: placa de crecimiento ensanchada, irregularidad metafisaria, pero sin deformidad cóncava. • 1,5 puntos: concavidad metafisaria parcial o deshilachado incompleto del margen metafisario. • 2 puntos: concavidad metafisaria con deshilachado de márgenes.
Rodilla: puntaje del fémur x multiplicador + puntaje de la tibia x multiplicador (se elige el lado más afectado) • 0 puntos: placa de crecimiento normal. • 1 punto: metáfisis lisa, radiotransparencia parcial (algunas zonas de la metáfisis aparecen oscuras). • 2 puntos: radiotransparencia parcial, la apariencia de la metáfisis no es lisa o no es visible. • 3 puntos: radiotransparencia completa, la epífisis aparece muy separada de la metáfisis. • Multiplicador x 0,5 (unilateral): cuando solo está afectado un cóndilo o meseta. • Multiplicador x 1 (bilateral): cuando están afectados los dos cóndilos o ambas mesetas.
Puntaje total: muñeca (0 a 4 puntos) + rodilla (0 a 6 puntos)

que sigan un patrón de herencia ligado al cromosoma X, se recomienda realizar la secuenciación del gen *PHEX* y el análisis de duplicación/deleción.

[5.2] En casos atípicos o con antecedentes familiares negativos de XLH, se recomienda realizar el análisis genético mediante el panel de secuenciación de nueva generación para genes específicos y con un análisis de variación del número de copias (CNV).

[5.3] Para ampliar el estudio familiar en el caso índice con una mutación ya definida, se recomienda el análisis puntual de la variante patogénica.

[5.4] En pacientes en los que se inició el estudio genético con un panel con o sin estudio de CNV, un resultado negativo no descarta el diagnóstico de XLH. Se sugiere complementarlo con el estudio de deleción/duplicación para el gen *PHEX*.

[5.5] Los estudios bioquímicos para el diagnóstico de recién nacidos con antecedentes familiares de XLH pueden ser aparentemente anormales o no concluyentes, como el caso del fósforo. Por lo tanto, se sugiere realizar un estudio molecular disponible utilizando una muestra de sangre periférica, cordón umbilical, muestra oral o papel de filtro.

PBP: los neonatos con estudios no concluyentes deben estudiarse como casos particulares.

[5.6] Se sugiere apegarse al algoritmo propuesto por el grupo desarrollador para la confirmación genética del diagnóstico de raquitismo por XLH (ver Figura 1).

Sección 6. Tratamiento convencional en pacientes con diagnóstico de XLH

[6.1] Los niños deben recibir terapia convencional (vitamina D activa, combinada con sales de fosfato) en lugar de no administrar ningún tratamiento. Dicha terapia convencional se indica cuando no está disponible burosumab.

[6.2] En caso de estar disponibles, se recomiendan las formas magistrales preparadas por farmacéuticos en vez de las no magistrales.

[6.3] En casos que involucren tratamiento convencional, se recomienda iniciar terapia con sales de fosfato a una dosis de 20 mg/kg/día y titular gradualmente para evitar exceder la dosis máxima diaria de 80 mg/kg/día. Los ajustes de dosis deben basarse en la respuesta clínica, bioquímica y radiológica del paciente.

PBP: se considera respuesta bioquímica a la normalización de la fosfatasa alcalina; no es posible lograr la normalización de la fosfatemia en ayunas.

[6.4] Administrar el fosfato en varias dosis (4 a 6 veces/día) durante el inicio de la terapia y disminuir la frecuencia (3 a 4 veces/día) cuando se alcancen los objetivos bioquímicos, clínicos y radiológicos.

[6.5] Además del fosfato, añadir análogos activos de la vitamina D (calcitriol 1 µg/día o alfacalcidol 3 µg/día), en caso de estar disponibles en el país, ajustando según la edad y necesidades del paciente.

[6.6] Se sugiere suspender o, preferentemente, disminuir la administración de análogos activos de la vitamina D durante periodos de inmovilización prolongada, como en cirugías ortopédicas y fracturas, de acuerdo con los resultados de los biomarcadores y en forma adecuada a la situación de cada paciente.

PBP: se sugiere monitorear con los valores de calcio en sangre y orina.

[6.7] Se recomienda asociar análogos no activos de la vitamina D al tratamiento cuando se haya documentado deficiencia de vitamina D.

[6.8] Aunque no existe suficiente evidencia para el tratamiento convencional en adultos, se puede considerar en pacientes sintomáticos y/o con evidencia bioquímica y/o radiológica de osteomalacia activa, vigilando la presencia de eventos adversos como nefrocalcinosis, hipercalciuria e hiperparatiroidismo.

[6.9] En condiciones especiales, como el embarazo y la lactancia, se recomienda la terapia convencional con fosfatos. La dosis sugerida es entre 0 y 2000 mg/día, administrada en 3 o 4 tomas, más una ingesta de calcitriol de 0,5 a 2 mg.

PBP: la dosis puede variar en cada trimestre.

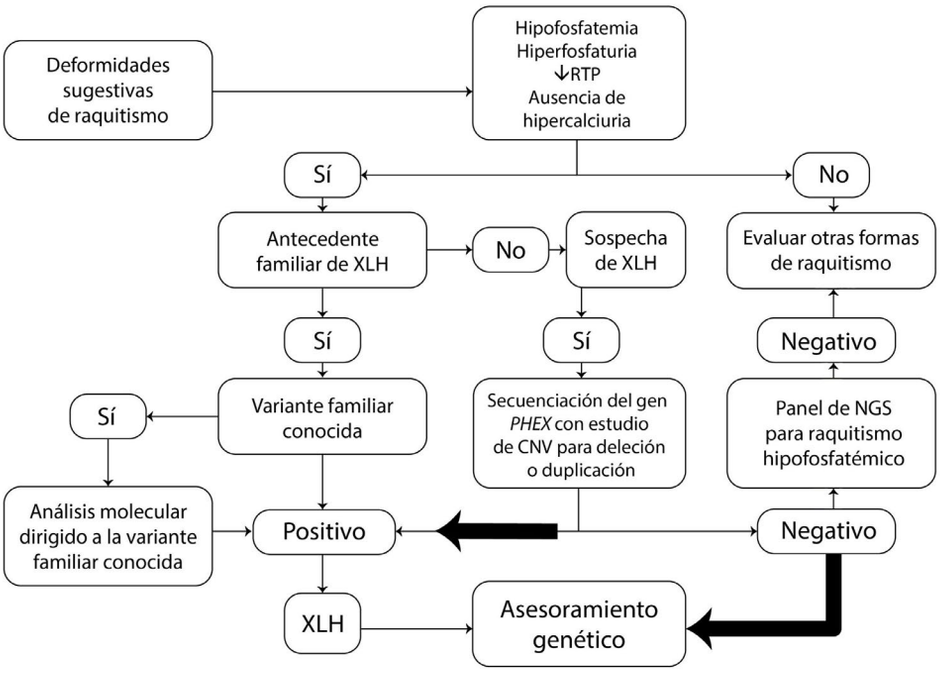
PBP: el nivel plasmático de 25OHD debe ser >30 ng/dL (12 nmol/L) durante el embarazo. Es importante también la vigilancia del eje paratiroideo neonatal.

[6.10] Se recomienda considerar las preferencias de los pacientes y familiares en la elección del tratamiento.

Sección 7. Objetivos del tratamiento convencional

[7.1] En los pacientes pediátricos con diagnóstico, pero sin manifestaciones clínicas, el objetivo del tratamiento es prevenir el compromiso óseo.

Figura 1. Algoritmo recomendado para la confirmación genética del diagnóstico de raquitismo por XLH.



Las flechas gruesas indican énfasis en la recomendación. CNV: variación del número de copias; NGS: secuenciación de nueva generación; RTP: reabsorción tubular de fosfato. XLH: hipofosfatemia ligada al X.
Fuente de elaboración: Cárdenas Aguilera *et al,* 2024[3]

[7.2] Los objetivos del tratamiento convencional en pacientes pediátricos con XLH son: (a) mejorar la funcionalidad y la calidad de vida, (b) disminuir el dolor óseo, (c) mejorar la velocidad de crecimiento y la talla final del paciente, (d) mejorar las alteraciones radiográficas y la mineralización ósea, así como los abscesos periodontales espontáneos, (e) normalizar los niveles de biomarcadores como la fosfatasa alcalina y la PTH (debido a las potenciales complicaciones y limitaciones del tratamiento convencional, no se busca normalizar la fosfatemia) y (f) evitar las recurrencias de las deformidades de los miembros inferiores tras el manejo quirúrgico.
[7.3] Los objetivos del tratamiento convencional en pacientes adultos con XLH son: (a) reducir el dolor musculoesquelético, (b) prevenir el desarrollo de osteomalacia y pseudofracturas, (c) mejorar la salud bucal (periodontitis, abscesos dentales), (d) mejorar la movilidad y funcionalidad, (e) evitar la rigidez articular y (f) mejorar la consolidación de las fracturas.

Sección 8. Inicio del tratamiento con burosumab en pacientes con diagnóstico de XLH

[8.1] En niños y adolescentes (1 a 17 años) con XLH y signos de raquitismo (incluyendo deformidades en miembros inferiores, elevación de la fosfatasa alcalina total y/o evidencia radiológica de raquitismo), se recomienda iniciar el tratamiento con burosumab tan pronto como se establezca el diagnóstico.
[8.2] Se recomienda el uso de burosumab en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de XLH (apoyado por evidencia radiográfica de enfermedad ósea, dolor óseo y articular persistente, osteomalacia que afecte la funcionalidad y actividades de la vida diaria, pseudofracturas y/o fracturas, respuesta insuficiente o refractaria a la terapia convencional o con necesidad de cirugía ortopédica, como osteotomías para alineación de extremidades, manejo de consolidaciones tardías o reemplazos articulares).
[8.3] Se recomienda iniciar tratamiento con burosumab en pacientes pediátricos con XLH a dosis de 0,8 a 2 mg/kg cada 2 semanas y en pacientes adultos de 1 mg/kg cada 4 semanas, con una dosis máxima de 90 mg por dosis.
[8.4] En pacientes en transición de la niñez a la adultez, es recomendable la evaluación por un equipo multidisciplinario. Esta evaluación tiene como objetivo redefinir los objetivos terapéuticos y considerar posibles ajustes a la dosis de burosumab, considerando la opinión tanto del paciente como de su familia.
[8.5] Se recomienda suspender el tratamiento con burosumab cuando los niveles séricos de fósforo sobrepasen los valores normales para la edad. Se sugiere un seguimiento posterior en un plazo de 2 a 4 semanas para definir la reanudación de la terapia. En estos casos, se recomienda reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis prescrita antes de la suspensión.
[8.6] No se recomienda ajustar la dosis de burosumab en periodos menores a 4 semanas.
[8.7] No se recomienda el uso de burosumab concomitantemente con el tratamiento convencional, ni en caso de evidencia de valores séricos de fósforo superiores a los niveles mínimos normales para la edad, ni en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5.
[8.8] Se recomienda el seguimiento individualizado y el ajuste de la ingesta de fósforo en la dieta en pacientes que reciben burosumab, especialmente en aquellos con ERC, aun desde sus etapas iniciales.

PBP: burosumab no está indicado en la ERC en estadios avanzados.
PBP: en los pacientes pediátricos con ERC, es importante el ajuste de la ingesta de proteínas y fósforo siempre desde los estadios iniciales.
[8.9] En mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con burosumab, se recomienda la educación y prescripción de métodos anticonceptivos.
[8.10] Dada la falta de evidencia del uso de burosumab en casos de embarazo o lactancia, se recomienda suspender el tratamiento y considerar iniciar terapia convencional en estos periodos, al menos hasta disponer de nueva información sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Sección 9. Evaluación de la respuesta al tratamiento con burosumab

[9.1] Se recomienda el seguimiento clínico en pacientes con XLH que reciben tratamiento con burosumab en cada visita médica, mediante la medición del perímetro cefálico, altura de pie y sentado, evaluación de deformidades en miembros inferiores, aparición de abscesos o pérdida de piezas dentales, requerimiento de procedimientos odontológicos, estimación de la fuerza muscular, presencia y gravedad de dolor, rigidez, y motilidad.
[9.2] En pacientes con XLH que reciben tratamiento con burosumab, se sugiere realizar la prueba de caminata de 6 minutos una vez al año.
[9.3] Una vez iniciado el tratamiento con burosumab, se recomienda realizar una evaluación de los niveles de fósforo sérico cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar el límite inferior de los valores esperados para la edad. También se sugiere la medición de creatinina sérica, calcio y fósforo (en sangre y orina aislada), fosfatasa alcalina, PTH, albúmina (para cálculo de calcio corregido) y TmP/TFG cada 3 o 4 meses.
PBP: la determinación de 1,25(OH)2D-3 entre los 6 y 12 meses se realizará en caso de estar disponible; no se considera una prueba de rutina.
[9.4] En pacientes pediátricos con XLH en etapa de crecimiento y en tratamiento con burosumab, se sugiere realizar radiografías de muñeca y rodilla cada seis meses hasta los 2 años de edad, a fin de evaluar la mejoría de los signos de la enfermedad y determinar la estabilidad del tratamiento.
PBP: en función de la evolución, podrá requerir luego controles radiológicos en forma anual.
[9.5] Se recomienda el seguimiento, vigilancia y notificación de posibles efectos adversos asociados a la terapia con burosumab descritos previamente en la bibliografía, como dolor en el sitio de administración, cefalea, dolor en las extremidades, exantema cutáneo, dolor dental, mialgias y mareos.

Sección 10. Tratamiento quirúrgico de los pacientes con XLH

[10.1] Para abordar de forma correcta las deformidades, se recomienda que la enfermedad esté bajo control metabólico al menos durante un año, por el alto riesgo de recurrencia.
[10.2] El seguimiento y evaluación de las deformidades angulares debe realizarse con radiografías panorámicas de frente y perfil de los miembros inferiores, idealmente cada año, a menos que el paciente no presente cambios durante 3 años consecutivos, en cuyo caso se sugiere hacerlo cada 2 años.
[10.3] Se recomienda emplear técnicas de crecimiento guiado para la corrección de las angulaciones, particularmente en pacientes con fisis abiertas, donde el vértice de la deformidad se localiza cercano a las epífisis.
[10.4] Se recomienda realizar la corrección de las angulaciones con uno o varios vértices en la diáfisis mediante osteotomías y fijación endomedular.
[10.5] En la población adulta, la corrección de las deformidades dependerá de la edad del paciente, las comorbilidades, la localización de la deformidad y el compromiso articular.
[10.6] Se sugiere que el seguimiento de las deformidades y la realización del procedimiento quirúrgico sean realizados por un equipo interdisciplinario con experiencia en enfermedades óseas metabólicas.

Sección 11. Seguimiento y controles clínicos y de laboratorio

[11.1] Se recomienda que el seguimiento de todos los pacientes sea realizado por un equipo multidisciplinario, con énfasis en el manejo de las necesidades del paciente y la optimización de su calidad de vida. El objetivo es anticipar, detectar y tratar de manera temprana y adecuada las complicaciones asociadas a la enfermedad y su tratamiento.
[11.2] Se recomienda enfocarse en el tratamiento psicológico del paciente y su familia, tanto por el impacto de la enfermedad en sí como por los sentimientos de culpa que pueden surgir en algunos padres de niños afectados.
[11.3] En cada control se recomienda elaborar una historia clínica completa, considerando la enfermedad actual, revisión por aparatos y sistemas, presentación de síntomas, dolor musculoesquelético, medicamentos utilizados, dosis y tolerancia. Además, la evaluación y anticipación de las complicaciones potenciales debe ser un punto esencial.
[11.4] Se recomienda realizar la prueba de caminata de 6 minutos y evaluación de calidad de vida (para adultos, la escala WOMAC [*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*]; para niños, la escala PROMIS [*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*]) en pacientes mayores de 5 años, con una frecuencia adaptada a la disponibilidad de tiempos y de profesionales entrenados.
[11.5] No se recomienda la biopsia ósea de rutina.
[11.6] Se recomienda la evaluación y el manejo por un odontólogo al menos cada 6 meses o con mayor frecuencia, dependiendo de la presentación de complicaciones y la necesidad de tratamiento.
[11.7] Se recomienda realizar en cada control: calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina total, creatinina sérica, evaluación de calciuria (calciuria/creatininuria o calcio en orina de 24 horas) y fosfaturia (RTP y TmP).
PBP: los controles de rutina se realizarán cada 3 a 4 meses, según la evolución y el tratamiento de cada paciente.
[11.8] Se sugiere realizar una prueba de fosfatasa alcalina ósea específica en adultos cuando esté disponible en el contexto, considerando que no es un biomarcador esencial para el diagnóstico ni el seguimiento y que puede ser reemplazada por la fosfatasa alcalina total en ausencia de enfermedad hepática o renal, u obesidad.

[11.9] Se recomienda la evaluación semestral de la PTH y la 1,25(OH)2D-3 (si está disponible); esta última es de especial interés en pacientes que reciben terapia específica.
[11.10] En pacientes que reciben tratamiento convencional, se sugiere un seguimiento estricto de laboratorio para detectar hipercalciuria, nefrocalcinosis, ERC y/o la posibilidad de hiperparatiroidismo terciario.
[11.11] En pacientes en tratamiento con burosumab, siempre que sea posible se recomienda:

- evaluación del fósforo sérico cada 2 a 4 semanas durante 2 meses y, tras su estabilización, en cada control de rutina.
- evaluación de TmP/TFG y RTP% en función de la edad del paciente
- ajustes periódicos de dosis en función de los cambios en el peso corporal, la velocidad de crecimiento y la mineralización esquelética. El fósforo sérico se medirá 4 semanas después de cada ajuste de dosis.

[11.12] No se recomienda la cuantificación rutinaria de los niveles de FGF23.
PBP: cuando se realice la cuantificación, se determinará la molécula intacta.
[11.13] Se recomienda sugerir una evaluación tanto por ortopedia pediátrica como por ortopedia de adultos para todos los pacientes, en particular para aquellos con deformidades significativas en las extremidades. Esto tiene como objetivo facilitar la evaluación por imágenes y un tratamiento integral.
[11.14] Se recomienda un seguimiento individualizado para cada paciente pediátrico, inicialmente al menos cada 3 meses. En pacientes que están en fase de ajuste del tratamiento farmacológico, se sugieren controles cada 2 a 4 semanas.
[11.15] En pacientes pediátricos en tratamiento con burosumab, con estabilidad clínica y de la dosis del fármaco, se sugiere tener controles cada 3 a 6 meses.
[11.16] En los pacientes pediátricos, se recomienda realizar examen físico completo, registrando los datos antropométricos de peso, talla, estatura sentada, índice de masa corporal, velocidad de crecimiento y perímetro cefálico para la detección o seguimiento de craneosinostosis. Se sugiere examen de fondo de ojo cada 6 meses hasta los 3 años de edad, y luego anualmente en búsqueda de signos de hipertensión intracraneal.
[11.17] En los pacientes pediátricos, se sugiere en cada consulta la evaluación de distancia intermaleolar e intercondílea, desarrollo psicomotor, función muscular, dolor óseo y articular, examen completo de columna (lordosis, cifosis o escoliosis) y registro de presión arterial.
[11.18] En los pacientes pediátricos, se recomienda la evaluación auditiva por un otorrinolaringólogo, según presentación de síntomas al respecto.
[11.19] Se sugiere el seguimiento de los pacientes adultos al menos cada 6 meses, dependiendo de sus necesidades individuales.
[11.20] Se recomiendan controles más estrictos si el paciente adulto está en fase de ajuste de medicación.
[11.21] En los pacientes adultos, se recomienda realizar examen físico completo; registro de datos antropométricos de peso, talla, índice de masa corporal; evaluación de distancias intermaleolares e intercondíleas; función muscular; dolor óseo y articular; examen completo de columna (lordosis, cifosis o escoliosis); consumo de alcohol y registro de presión arterial en cada visita, así como una evaluación del fondo de ojo anualmente.
[11.22] En el paciente adulto, se recomienda la evaluación auditiva por un otorrinolaringólogo al menos una vez al año.

Sección 12. Atención integral de los pacientes con XLH

[12.1] Se recomienda que los pacientes con XLH reciban atención integral, siendo necesaria la conformación de un equipo interdisciplinario liderado por nefrología y endocrinología pediátrica o de adultos, según la edad del paciente. Este equipo debería incluir especialistas en medicina interna, pediatría, reumatología, genética, neurocirugía, ortopedia, oftalmología, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, fisiatría y rehabilitación, además del apoyo de fisioterapia, trabajo social, psicología, odontología, nutrición y diagnóstico por imágenes.
[12.2] Se sugiere la creación de equipos interdisciplinarios con expertos en la atención integral de pacientes con trastornos del metabolismo óseo, así como en el manejo de comorbilidades y complicaciones.
[12.3] Se recomienda que el paciente y su grupo familiar reciban asesoría genética adecuada desde la confirmación de la enfermedad.
[12.4] Se sugiere la creación de programas de transición con protocolos definidos y adecuados para la atención integral de los pacientes pediátricos con XLH que llegan a la edad adulta.

Sección 13. Complicaciones derivadas del tratamiento de los pacientes con XLH

[13.1] Las complicaciones asociadas al tratamiento convencional para XLH son: hipercalciuria, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo secundario o terciario, nefrolitiasis, calcificación ectópica y alteraciones de la función renal. En cuanto al tratamiento con burosumab, se han descrito como complicaciones: hiperfosfatemia, abscesos dentales y calcificaciones heterotópicas. Se requieren más estudios para esclarecer las complicaciones a largo plazo de la terapia con burosumab.
[13.2] Las dosis altas de soluciones de fosfato pueden ocasionar efectos secundarios como emesis, dolor abdominal y diarrea. Por ello, se recomienda distribuir la dosis a lo largo del día, por ejemplo, diluida en una botella de agua para tomarla durante varias horas.
PBP: en pacientes pediátricos, pueden acompañarse de un alimento en conjunto o en forma posterior a la administración, para mejorar la adherencia.
[13.3] Para optimizar el tratamiento, reducir los eventos adversos de la solución de fosfato y mejorar la adherencia en adultos y adolescentes, se recomienda distribuir la dosis diaria en 3 a 4 tomas durante el día.
Si la hipercalciuria se presenta como complicación del tratamiento (dosis altas de calcitriol y/o dosis bajas de fosfatos, o falta de adherencia al tratamiento dietético), se recomienda reducir la dosis de calcitriol y reforzar la dieta.
Si la hipercalciuria persiste o se detecta nefrocalcinosis durante el seguimiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento, además de una reevaluación con el equipo tratante para su ajuste.

[13.4] Se recomienda tratar la hipercalciuria con medidas higiénico-dietéticas (dieta hiposódica, regulación de la dosis de calcitriol, verificación del contenido proteico de la dieta) y eventualmente hidroclorotiazida (a dosis de 1 mg/kg en niños y dosis máxima de 50 mg en adultos), con vigilancia estricta de efectos secundarios como hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia o hipomagnesemia.
PBP: es recomendable reasegurar el diagnóstico de hipercalciuria en función de los valores acordes a la edad del paciente.
[13.5] En caso de que aparezca hiperparatiroidismo secundario en pacientes que están bajo tratamiento convencional, se recomienda aumentar la dosis de calcitriol o reducir la dosis de sales de fosfato. Si el cuadro persiste a pesar de estos ajustes, se sugiere considerar suspender la solución de fosfato y calcitriol, y evaluar el ajuste del tratamiento con el equipo interdisciplinario.
PBP: es posible considerar otras eventuales opciones de tratamiento médico o quirúrgico, según disponibilidad y características del paciente.
[13.6] En caso de que se presente hiperparatiroidismo secundario en pacientes que están bajo tratamiento convencional, se recomienda aumentar la dosis de calcitriol y/o reducir la dosis de sales de fosfato. Si el cuadro persiste a pesar de estos ajustes, se sugiere descartar hiperparatiroidismo terciario y considerar su manejo individualizado con el equipo interdisciplinario.

CONCLUSIÓN

Este listado de recomendaciones podrá ser actualizado en forma periódica en función de la nueva evidencia disponible y de la creciente experiencia de los especialistas en XLH. El grupo de expertos considera que el presente documento será de utilidad para el abordaje de los pacientes pediátricos y adultos que viven con XLH, e impactará sobre su calidad de vida y la carga de enfermedad en Argentina.

Conflictos de intereses
Laura Fernanda Alconcher ha recibido honorarios como disertante o conferencista de AstraZeneca y Ultragenyx; ha recibido honorarios como investigadora de IP Inmunova. Silvia Adela Ávila recibió honorarios de Biomarin y Ultragenyx. Oscar Brunetto recibió honorarios como investigador principal del XLH Disease Monitoring Program, patrocinado por Ultragenyx y forma parte del Foro de Expertos XLH Argentina. Hamilton Casinelli ha recibido honorarios como consultor, investigador, conferencista y participante de advisory boards de AstraZeneca, NovoNordisk y Ultragenyx; recibe honorarios por reclutamiento de pacientes del Programa Internacional de Monitoreo de Pacientes con XLH. Adriana Graciela Díaz recibió financiación para traslados y hospedajes de Adium, Biosidus y Ultragenyx; recibió honorarios por reclutamiento de pacientes o como investigadora de Ultragenyx; recibió honorarios como disertante de Adium y Ultragenyx. Mariana del Pino y Mónica Alicia Galeano recibieron honorarios como presentadoras en simposios de raquitismo hereditario por parte de Ultragenyx. Ana Cecilia Polonsky recibe honorarios de la Universidad Nacional de Rosario y ha recibido financiación por su participación en el protocolo Alpha. Evangelina Giacoia recibió financiación para participar en jornadas de capacitación para profesionales (mayo, junio, octubre de 2025) de Ultragenyx. María Diehl recibió research grants de Amgen y Ultragenyx; recibió financiación para viaje y disertación en el Congreso ASMR IOF 2025 por parte de Adium; recibió honorarios como disertante de Amgen y Ultragenyx. Virginia Fano ha recibido honorarios por participación de advisory boards y disertaciones por parte de AstraZeneca y Ultragenyx. Gisela Viterbo recibió honorarios como disertante de AstraZeneca; recibió pagos para traslados y hospedajes de Omnitrope y NovoNordisk. Alejandra Caminiti, Eduardo Stefano, Martín D'Elia y Andrea Verónica Ríos niegan conflictos de intereses.

Fuente de financiamiento:
Ultragenyx Argentina financió los aspectos metodológicos y la redacción del documento, sin participación en su contenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Giacoia E, Schiró LM, Martínez T, Balonga MC, Plantalech L.** Characterization of adult patients with X-linked hypophosphatemia at a specialized center in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2024;68:e240023. doi:10.20945/2359-4292-2024-0023. Disponible en: https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0023 [consultado el 6 de octubre de 2026].

2. **Alconcher L, Lucarelli L, Bronfen S.** Hipofosfatemia ligada al cromosoma X: resultado a largo plazo con diferentes modalidades de tratamiento. *Nefrologia*. 2023;43:e070X. doi:10.1016/j.nefro.2023.05.001. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.001 [consultado el 6 de octubre de 2026].

3. **Cárdenas-Aguilera JG, Medina-Orjuela A, Meza-Martínez AI, Prieto JC, Zarante-Bahamón AM, Cáceres-Mosquera JA, *et al.*** Expert consensus on evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment, and follow-up of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Rev Colomb Nefrol.* 2024;11(1):e754. doi:10.22265/acnef.11.1.754. Disponible en: https://doi.org/10.22265/acnef.11.1.754 [consultado el 6 de octubre de 2026].

4. **Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B.** Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ*. 2010;182(2):E78-E84. doi:10.1503/cmaj.081232. Disponible en: https://doi.org/10.1503/cmaj.081232 [consultado el 6 de octubre de 2026].

5. **Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al.*** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490 [consultado el 6 de octubre de 2026].

6. **AGREE Collaboration.** Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality

of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(1):18-23. doi:10.1136/qhc.12.1.18. Disponible en: https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18 [consultado el 6 de octubre de 2026].

7. **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Biosse Duplan M, Bacchetta J, Schnabel D, *et al.*** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5 [consultado el 6 de octubre de 2026].

8. **Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, *et al.*** Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021;12:641543. doi:10.3389/fendo.2021.641543. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.641543 [consultado el 6 de octubre de 2026].

9. **Al Juraibah F, Al Amiri E, Al Dubayee M, Al Jubeh J, Al Kandari H, Al Sagheir A, *et al.*** Diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in children and adolescent in the Gulf Cooperation Council countries. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):52. doi:10.1007/s11657-021-00879-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11657-021-00879-9 [consultado el 6 de octubre de 2026].

10. **Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasanwala R, Chandran M, Rhee Y, *et al.*** Asia-Pacific consensus recommendations on X-linked hypophosphatemia: diagnosis, multidisciplinary management, and transition from pediatric to adult care. *JBMR* Plus. 2023;7(6):e10744. doi:10.1002/jbm4.10744. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jbm4.10744 [consultado el 6 de octubre de 2026].

11. **Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, *et al.*** Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a consensus statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):366-384. doi:10.1038/s41574-022-00662-x. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41574-022-00662-x [consultado el 6 de octubre de 2026].

12. **Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.*** AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-E842. doi:10.1503/cmaj.090449. Disponible en: https://doi.org/10.1503/cmaj.090449 [consultado el 6 de octubre de 2026].

13. **The ADAPTE Collaboration.** The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. [Internet]. 2009. Disponible en: https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/05/ADAPTE-Resource-toolkit-V2.1-March-2010-updated-disclaimer.pdf [consultado el 6 de octubre de 2026].

14. **Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V.** Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):234-240. doi:10.5546/aap.2017.eng.234. Disponible en: https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.234 [consultado el 6 de octubre de 2026].

15. **Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ.** Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):126-133. doi:10.1590/S0325-00752009000200006. Disponible en: https://doi.org/10.1590/S0325-00752009000200006 [consultado el 6 de octubre de 2026].

16. **Payne RB.** Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(2):201-206. doi:10.1177/000456329803500203. Disponible en: https://doi.org/10.1177/000456329803500203 [consultado el 6 de octubre de 2026].

17. **Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC.** Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-139. doi:10.1093/tropej/46.3.132. Disponible en: https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132 [consultado el 6 de octubre de 2026].

Archivo Suplementario 1.
Instrumento AGREE II

Dominio 1. Alcance y objetivo		
	Puntaje	**Comentarios**
(1) El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	Párrafo final de la sección "Introducción"
(2) El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	Sin comentarios adicionales
(3) La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	Sin comentarios adicionales
Dominio 2. Participación de los implicados en la elaboración del documento		
(4) El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	Equipo multidisciplinario, médicos pediatras y de adultos
(5) Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	5	Se limitó al tratamiento convencional
(6) Los usuarios destinatarios de la guía están claramente definidos.	4	Se encuentra implícito, no en forma explícita
Dominio 3. Rigurosidad metodológica en la elaboración		
(7) Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	Sin comentarios adicionales
(8) Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	Sin comentarios adicionales
(9) Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7	Sin comentarios adicionales
(10) Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	Sin comentarios adicionales
(11) Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	Sin comentarios adicionales
(12) Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	Sin comentarios adicionales
(13) La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	Sin comentarios adicionales
(14) Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	No se describe
Dominio 4. Claridad en la presentación de los contenidos		
(15) Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	Sin comentarios adicionales
(16) Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	Sin comentarios adicionales
(17) Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	Sin comentarios adicionales
Dominio 5. Aplicabilidad		
(18) La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	4	No se profundiza en las barreras
(19) La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	2	Solo se describen en forma esporádica
(20) Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	6	Se mencionan sugerencias en caso de falta de disponibilidad de determinados recursos o marcadores
(21) La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	7	Sin comentarios adicionales
Dominio 6. Independencia editorial		
(22) Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7	Sin comentarios adicionales
(23) Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	Sin comentarios adicionales
Evaluación global de la guía.	**6**	**Se recomienda el uso de la guía**

Metopirone®

Metirapona 250 mg

Control rápido y confiable del cortisol [1,2]



Indicado para:

- Tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.[3]
- Prueba diagnóstica para la insuficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.[3]

Presentación:

- 50 cápsulas blandas x 250 mg.

HRA Pharma Rare Diseases is now part of Esteve

CELNOVA PHARMA

Material para uso exclusivo del profesional de salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público general.

Para mayor información, contactar a Celnova Pharma: argentina@celnova.com. Celnova Argentina S.A. San Vladimiro 3056, San Isidro. Buenos Aires - Argentina.

Para acceder a la información del producto, escanee el código QR, o ingrese a nuestra web www.celnova.com

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica,

1. Nieman et al. Eur J Endocrinol. 2025;193(3):391–402.
2. Daniel et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4146–4154.
3. Prospecto según DI-2025-7776-APN-ANMAT#MS

EPFA251021

Montpellier en Metabolismo

OPTISULIN®
INSULINA GLARGINA 100U/ml

PRESENTACION (*)
Envase conteniendo 5 lapiceras prellenadas descartables SoloStar® con 3 ml.

(*) INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR.
Mayor información disponible a petición.





MAT-AR-2302110 09-2023

sanofi

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.
Mayor información disponible a petición. Sanofi-Aventis Argentina S.A. - Tucumán 1, Piso 4°, C1049AAA,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (011) 4732-5000 www.sanofi.com.ar MAT-AR-2402255 - V1.O - 12/2024

DBI METFORMINA 500 mg

DBI AP 500 METFORMINA 500 mg

DBI AP METFORMINA 850 mg

DBI AP FORTE METFORMINA 1 g

Dagliben DAPAGLIFLOZINA

Dagliben met Dapagliflozina + Metformina

Glemaz 2 Glimepirida 2 mg

Glemaz 4 Glimepirida 4 mg

Glemaz met 2/1000 Glimepirida + Metformina

Glemaz met 4/1000 Glimepirida + Metformina

Hidrocort Hidrocortisona 10 mg

PRIOTIC ÁCIDO TIÓCTICO 600 MG

Zomarist® VILDAGLIPTIN

"Para acceder a la información del producto escanee el código QR o solicítelo al tel: 0-800-777-1111"

Zomarist® met VILDAGLIPTIN - METFORMINA

"Para acceder a la información del producto escanee el código QR o solicítelo al tel: 0-800-777-1111"

"Producto comercializado bajo la licencia de Novartis Argentina S.A."

"Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general"

Osteodyn Vitamina D3

Rentop 150 Risedronato sódico 150 mg

T4 Montpellier Levotiroxina Sódica

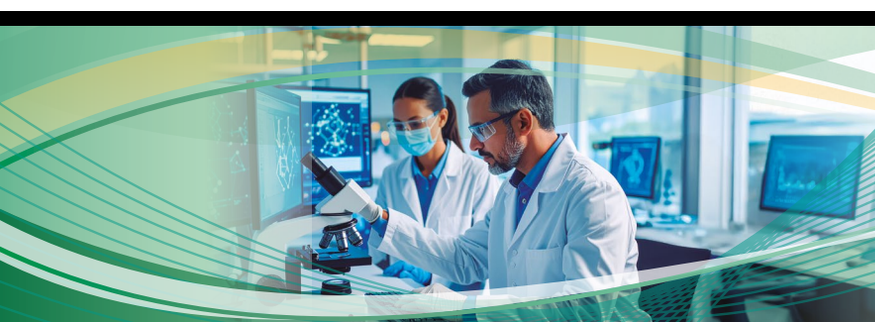
T3 Montpellier Liotironina Sódica

Daunlip Fenofibrato Micronizado 200 mg

Rosustatin rosuvastatina 5, 10, 20 mg

Serubel Ácido fenofíbrico

AG2310178996



Montpellier
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

A MIR-THYPE®-INTEGRATED NOMOGRAM FOR RISK PREDICTION OF LYMPH NODE METASTASIS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA: DEVELOPMENT AND VALIDATION USING TCGA DATA

***Luís Jesuíno de Oliveira Andrade[1]; Gabriela Correia Matos de Oliveira[2]; Alcina Maria Vinhaes Bittencourt[3]; Osmário Jorge de Mattos Salles[4]; Luís Matos de Oliveira[1]**

[1] Department of Health, Santa Cruz State University, Ilhéus, Bahia, Brazil.
[2] Electro Bonini Hospital and Cidinha Bonini Maternity Hospital, Universidade em Ribeirão Preto e Guarujá, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.
[3] School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.
[4] Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 22/05/2026
Revisión: 27/05/2026
Aceptado: 19/08/2026

Palabras clave:
Carcinoma Papilar de Tiroides
Metástasis Ganglionar
MicroARN
Modelo Predictivo
Bioinformática

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo desarrollar y validar un modelo integrado de riesgo de metástasis ganglionar (MG) en carcinoma papilar de tiroides (CPT) mediante la combinación de firmas de microARN del clasificador mir-THYpe® con análisis bioinformáticos derivados de la cohorte TCGA-THCA. Los perfiles de expresión y los datos clínicos de 378 casos de CPT provenientes de TCGA-THCA fueron analizados utilizando DESeq2. Tres microARN del panel mir-THYpe® (hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-222-3p y hsa-miR-204-5p) y tres variables clínicas (extensión extratiroidea, tamaño tumoral y multifocalidad) fueron seleccionados mediante regresión LASSO con validación cruzada de diez pliegues. Posteriormente, se realizaron análisis de predicción de genes diana, enriquecimiento funcional e interacción proteína-proteína. El modelo multivariado final y el nomograma fueron evaluados mediante análisis ROC, calibración de Hosmer–Lemeshow y análisis de curvas de decisión, con validación externa en la cohorte GSE60542. El modelo integrado demostró un adecuado desempeño discriminativo, alcanzando valores de AUC de 0,841 en la cohorte de entrenamiento; 0,812 en la cohorte de validación interna y 0,786 en el conjunto de validación externa. Entre los predictores significativos se incluyeron la extensión extratiroidea (OR=3,84), la sobreexpresión de hsa-miR-146b-5p (OR=3,12) y el tamaño tumoral >1,0 cm (OR=2,67). El análisis de curvas de decisión sugirió un beneficio clínico neto favorable en comparación con estrategias basadas exclusivamente en variables clínicas y estrategias de referencia, a lo largo de umbrales de probabilidad clínicamente relevantes. La integración de datos moleculares derivados de mir-THYpe® con características obtenidas mediante bioinformática permitió desarrollar un modelo preliminar para la predicción de MG en CPT. El marco predictivo propuesto podría aportar valor incremental más allá de la evaluación clinicopatológica convencional y contribuir, en esta etapa exploratoria, a la generación de hipótesis para una futura estratificación de riesgo preoperatorio más individualizada en pacientes con CPT, pendiente de validación prospectiva.

***Autor de correspondencia:** luis_jesuino@yahoo.com.br

Key words:
Papillary Thyroid Carcinoma
Lymph Node Metastasis
MicroRNA
Predictive model
Bioinformatics

ABSTRACT

This study aimed to develop and validate an integrated risk model for lymph node metastasis (LNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC) through the combination of mir-THYpe® microRNA classifier signatures with bioinformatics analyses derived from the TCGA-THCA cohort. Expression profiles and clinical data from 378 PTC cases obtained from TCGA-THCA were analyzed using DESeq2. Three microRNAs from the mir-THYpe® panel (hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-222-3p, and hsa-miR-204-5p) and three clinical variables (extrathyroidal extension, tumor size, and multifocality) were selected through LASSO regression with tenfold cross-validation. Target gene prediction, functional enrichment, and protein–protein interaction analyses were subsequently performed. The final multivariate model and nomogram were evaluated using ROC curve analysis, Hosmer–Lemeshow calibration, and decision curve analysis (DCA), with external validation conducted in the GSE60542 cohort. The integrated model demonstrated adequate discriminatory performance, achieving AUC values of 0.841 in the training cohort, 0.812 in the internal validation cohort, and 0.786 in the external validation dataset. Significant predictors included extrathyroidal extension (OR=3.84), upregulation of hsa-miR-146b-5p (OR=3.12), and tumor size >1.0 cm (OR=2.67). Decision curve analysis suggested a favorable net clinical benefit compared with clinical-only and reference strategies across clinically relevant probability thresholds. The integration of mir-THYpe®-derived molecular data with bioinformatics-based features resulted in a preliminary predictive model for LNM in PTC that requires platform-specific recalibration and further external validation. The proposed predictive framework may provide incremental value beyond conventional clinicopathological assessment and may contribute, at this exploratory stage, to hypothesis generation for future individualized preoperative risk stratification in patients with PTC, pending prospective validation.

INTRODUCTION

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most prevalent malignancy of the endocrine system and the fastest-growing cancer in terms of global incidence. According to GLOBOCAN 2022, thyroid cancer incidence increased by approximately 3-fold globally over the past two decades, with age-standardized rates rising from approximately 3.7 to 10.1 per 100,000 in women[1,2]. PTC accounts for over 85% of all thyroid malignancies and, while it carries a generally favorable prognosis, its clinical behavior is heterogeneous and strongly conditioned by the extent of locoregional spread at diagnosis. Lymph node metastasis (LNM) occurs in 40 to 60% of PTC patients[3,4] and is associated with increased risk of recurrence, particularly in older individuals, making preoperative risk stratification a central challenge in thyroid oncology[5].

Despite advances in imaging and cytopathological evaluation, preoperative prediction of LNM in PTC remains limited in sensitivity and specificity. Currently available predictive models incorporating ultrasound features, demographic characteristics, and serum parameters can effectively estimate LNM risk, yet no single model has achieved sufficient performance for widespread clinical standardization[6]. Independent risk factors for LNM identified across studies include sex, age, nodule diameter, the presence of enlarged lymph nodes on imaging, and Doppler ultrasound classification grade[7], variables that, when combined, still yield suboptimal negative predictive values in the context of molecular staging. Conventional clinical and imaging models fail to incorporate tumor-intrinsic molecular features that govern metastatic potential, a gap that current diagnostic applications of the mir-THYpe® test do not directly address. mir-THYpe® is a microRNA-based molecular classifier derived from fine-needle aspiration smear slides, with an established clinical role in the diagnostic classification of cytologically indeterminate thyroid nodules; in that setting, it provides high sensitivity and specificity for thyroid malignancy classification, supporting clinical decision-making and helping to reduce unnecessary surgery for benign disease[8]. Its potential role in predicting metastatic risk, explored for the first time in the present study, represents a distinct and previously uncharacterized application of the same molecular platform, rather than an extension of its established diagnostic indication.

MicroRNA expression profiles have been linked to the development of LNM in PTC, with deep small RNA sequencing and TCGA-validated frameworks demonstrating that differentially expressed miRNAs (DEMs) can distinguish tumor subtypes and correlate with locoregional spread[9]. The mir-THYpe® test has demonstrated 89.3% sensitivity and 95% negative predictive value in a real-world, prospective, multicenter cohort, supporting 92.3% of clinical decisions and contributing to a 52.5% reduction in surgical rates among tested patients, with the final classifier comprising 11 microRNAs selected through a 10-fold cross-validation training algorithm[10]. It is important to note that these

performance metrics refer specifically to the use of mir-THYpe® as a molecular classifier for indeterminate thyroid nodules (Bethesda III/IV), distinguishing benign from malignant lesions to guide the decision to operate; they do not reflect, and should not be extrapolated to, the ability of mir-THYpe® to predict lymph node metastasis in patients with an already established diagnosis of PTC, which remains unvalidated. However, the application of mir-THYpe®-derived molecular data within integrated bioinformatics frameworks for LNM risk modeling in PTC has not yet been systematically explored, representing a significant knowledge gap at the intersection of precision endocrinology and computational oncology.

The present study aims to explore, as a hypothesis-generating in silico analysis, whether molecular information derived from the microRNAs composing the mir-THYpe® classifier panel, evaluated using public TCGA-THCA transcriptomic data, can be integrated with clinical and pathological variables to model pathological LNM risk in PTC.

METHODS

Study Design and Ethical Considerations

This study was designed as a retrospective, bioinformatics-based observational investigation integrating publicly available genomic and clinical data. No individual patient recruitment, biological sample collection, or interventional procedures were performed. All data accessed are freely available through open-access platforms (TCGA data access policy; https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga/using-tcga/citing-tcga) and do not require institutional ethical clearance for secondary computational analysis. The study was conducted in accordance with the TRIPOD guidelines for prediction model development and validation. A completed TRIPOD check list is provided as Supplementary Material to support transparent and reproducible reporting.

Data retrieval

- ***TCGA-THCA Genomic and Clinical Data***

miRNA expression profiles and paired clinical data were retrieved from The Cancer Genome Atlas Thyroid Carcinoma Cohort (TCGA-THCA) using two complementary open-access platforms: the GDC Data Portal [https://portal.gdc.cancer.gov] and cBioPortal for Cancer Genomics [https://www.cbioportal.org]. Clinical variables extracted included age at diagnosis, sex, tumor size, multifocality, extrathyroidal extension, and pathological lymph node status (N0 versus N1 according to the TNM staging system), which constituted the primary binary outcome variable. Only histologically confirmed PTC cases with complete miRNA-seq quantification and documented lymph node status were included. Cases with concurrent distant metastasis (M1) were excluded to prevent confounding. All N-stage classifications used throughout this study refer exclusively to pathological (pN) status; clinical nodal status was not separately analyzed. Because the TCGA-THCA clinical annotation does not specify whether lymph node dissection was performed as a prophylactic or therapeutic procedure, N0 classification in this cohort reflects the absence of pathologically confirmed metastatic disease in resected nodes rather than a uniformly applied dissection protocol; this limitation is discussed further below.

- **Supplementary GEO Datasets**

To enable external validation, complementary datasets were downloaded from the NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/]. Datasets containing miRNA expression profiles from thyroid tissue with paired N-stage annotations were selected based on the following criteria: histopathological confirmation of PTC, documented N0 or N1 status, availability of normalized expression matrices, and a minimum of 20 samples per group.

- ***mir-THYpe® Panel miRNA Identification***

The microRNAs composing the mir-THYpe® classifier panel were identified through systematic review of peer-reviewed publications indexed in PubMed. The mir-THYpe® test was developed using 96 miRNA candidates evaluated across benign and malignant thyroid Fine Needle Aspiration samples, with the final classifier comprising 11 microRNAs selected through a 10-fold cross-validation training algorithm[10]. These 11 miRNAs were used as the targeted feature set for expression queries within the TCGA-THCA and GEO cohorts, enabling focused analysis of the panel's discriminatory capacity in the context of LNM.

- ***Differential miRNA Expression Analysis***

Raw miRNA read count matrices from TCGA-THCA were processed using DESeq2 (v1.51.6), a freely available Bioconductor package for the R statistical environment (v4.6.0); [https://www.r-project.org]. Differential expression analysis was performed comparing N1 versus N0 groups. DEMs were identified by applying an adjusted p-value < 0.05 and $|\log2 \text{ fold-change}| > 1$ as selection thresholds. Volcano plots and heatmaps were generated using the open-source ggplot2 and ComplexHeatmap R packages. An intersection between globally significant DEMs and the mir-THYpe® panel was subsequently performed to identify panel miRNAs with confirmed differential expression associated with LNM status.

- ***Target Prediction and Functional Enrichment Analysis***

In silico miRNA target prediction was performed using two available web-based databases: TargetScan (v8.0) [https://www.targetscan.org] and miRDB [https://mirdb.org]. Only high-confidence predicted targets appearing in both databases were retained for downstream analyses. Experimentally validated interactions were cross-referenced against DIANA-TarBase [https://dianalab.e-ce.uth.gr/tarbasev9], a database of curated miRNA-gene interactions.

Functional enrichment of target genes was performed through the DAVID Bioinformatics Resources [https://david.ncifcrf.gov], a free web server for Gene Ontology (GO) and KEGG pathway analyses, to identify biological processes associated with lymph node dissemination, including epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cell adhesion pathways. Protein–protein interaction (PPI) networks were constructed using the STRING

database (v12.5); [https://string-db.org] and visualized in Cytoscape (v3.10.4); [https://cytoscape.org].

• ***Feature Selection and Predictive Model Construction***

Normalized miRNA expression values from the mir-THYpe® panel were merged with clinical covariates into a single feature matrix. The dataset was partitioned into training (70%) and internal validation (30%) cohorts using stratified random allocation, preserving the N0/N1 proportion in both subsets.

BRAF V600E mutation status was not included as a candidate predictor in the LASSO feature selection procedure. In the present cohort, *BRAF V600E* mutation showed a modest univariate association with pathologically confirmed nodal disease (Table 1), consistent with prior reports linking this mutation to extrathyroidal extension and aggressive tumor behavior. However, its incremental predictive value relative to the retained molecular and clinicopathological variables was not formally evaluated in the present analysis — for instance, through inclusion as a forced candidate variable or through a variance inflation factor / point-biserial correlation assessment of its relationship with pathological T stage. This should be regarded as a methodological limitation of the current model rather than evidence that BRAF V600E status is redundant with the model's retained predictors; this limitation is further discussed below.

• ***Model Evaluation and Statistical Analysis***

Model discrimination was assessed by ROC curve analysis using the pROC R package, with AUC as the primary performance metric. Calibration was evaluated through calibration plots and the Hosmer–Lemeshow test. Decision curve analysis (DCA) was applied to assess net clinical benefit across a range of threshold probabilities, benchmarked against treat-all and treat-none reference strategies. Internal validation was performed by bootstrap resampling (1,000 iterations). External validation was conducted in the GEO cohort.

All analyses were performed in R and Python (v3.13.x); [https://www.python.org], along with key libraries including pandas, scikit-learn, matplotlib and lifelines. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test; continuous variables were analyzed with Student's t-test or the Mann–Whitney U test. Statistical significance was set at $p < 0.05$ (two-tailed).

Computational reproducibility

To improve analytical transparency and reproducibility, all preprocessing workflows, statistical scripts, feature selection procedures, and visualization pipelines should be made publicly available in a dedicated GitHub repository and supplementary material upon publication, including package versions, randomization seeds, and preprocessing parameters used during TCGA and GEO analyses.

RESULTS

Patient cohort characteristics

After applying the inclusion and exclusion criteria to the TCGA-THCA dataset, a total of 418 patients with histopathologically confirmed PTC and complete miRNA-seq expression data paired with documented pathological lymph node status were retained for analysis. Of these, 213 patients were classified as lymph node-negative (N0) and 205 as lymph node-positive (N1). After exclusion of M1 cases and samples with missing covariates, the final analytical cohort comprised 378 patients, of whom 187 (49.5%) were N0 and 191 (50.5%) were N1. The dataset was partitioned into a training set (n = 265) and an internal validation set (n = 113) by stratified random allocation at a 70:30 ratio. The external validation cohort derived from GEO (GSE60542) comprised 38 tumor samples, including 14 N0 and 24 N1 cases. Baseline clinical characteristics are summarized in Table 1. Statistically significant differences between N0 and N1 groups were observed for age ($p < 0.01$), maximum tumor diameter ($p < 0.01$), multifocality ($p < 0.01$), and extrathyroidal extension ($p < 0.01$), whereas sex distribution did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$). The prevalence of *BRAF V600E* mutation was significantly higher among N1 than N0 patients (71.7% vs. 62.0%; $p = 0.047$; Table 1), consistent with the established association between this mutation and more aggressive clinicopathological behavior in PTC; this observation is further addressed in the discussion.

Tabla 1. Baseline clinicopathological characteristics of the TCGA-THCA cohort stratified by lymph node status.

Characteristic	Overall (n=378)	N0 (n=187)	N1 (n=191)	p
Age, mean ± SD (years)	44.6 ± 13.7	47.2 ± 13.2	42.1 ± 13.9	0.001
Female, n (%)	289 (76.5)	145 (77.5)	144 (75.4)	0.643
Tumour size, mean ± SD (cm)	1.42 ± 0.98	1.12 ± 0.84	1.71 ± 1.03	<0.001
Multifocality, n (%)	131 (34.7)	51 (27.3)	80 (41.9)	0.003
ETE present, n (%)	98 (25.9)	24 (12.8)	74 (38.7)	<0.001
BRAF V600E mutated, n (%)	253 (66.9)	116 (62.0)	137 (71.7)	0.047
hsa-miR-146b-5p (N1 upregulated)	11.84 ± 2.31	10.62 ± 2.17	13.07 ± 1.98	<0.001
hsa-miR-222-3p (N1 upregulated)	8.93 ± 2.14	7.81 ± 2.02	10.02 ± 1.79	<0.001
hsa-miR-204-5p (N1 downregulated)	7.38 ± 2.67	8.84 ± 2.43	5.94 ± 2.41	<0.001

Abbreviations: SD = standard deviation; ETE = extrathyroidal extension; LNM = lymph node metastasis. miRNA values: log2-normalised read counts (DESeq2 v1.51.6). $p < 0.05$ considered statistically significant.

Differential miRNA expression analysis

Differential expression analysis using DESeq2, comparing N1 versus N0 samples within the TCGA-THCA training cohort, identified a total of 87 DEMs meeting the pre-established thresholds of $|\log_2 \text{fold-change}| > 1$ and adjusted p-value (P) < 0.05. Of these, 46 miRNAs were significantly upregulated and 41 were significantly downregulated in the N1 group relative to the N0 group. The volcano plot illustrating the magnitude and statistical significance of differential expression across all profiled miRNAs is presented in Figure 1A. The hierarchical clustering heatmap of the top 30 DEMs clearly segregated N0 from N1 samples, indicating robust expression-based stratification by lymph node status (Figure 1B).

Among the 11 miRNAs constituting the mir-THYpe® classifier panel, intersection analysis revealed that 7 panel miRNAs showed statistically significant differential expression in association with LNM status in the TCGA-THCA cohort. Of these, 4 miRNAs (hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-222-3p, and hsa-miR-31-5p) were upregulated in N1 samples, while 3 (hsa-miR-204-5p, hsa-miR-375-3p, and hsa-miR-451a) were significantly downregulated. The four remaining panel miRNAs did not reach the predefined significance threshold in the N0/N1 comparison. The expression profiles of the 7 LNM-associated mir-THYpe® miRNAs across N0 and N1 groups are displayed in Figure 2.

Figure 1 (A). Volcano plot of differentially expressed miRNAs (N1 vs. N0) from TCGA-THCA.

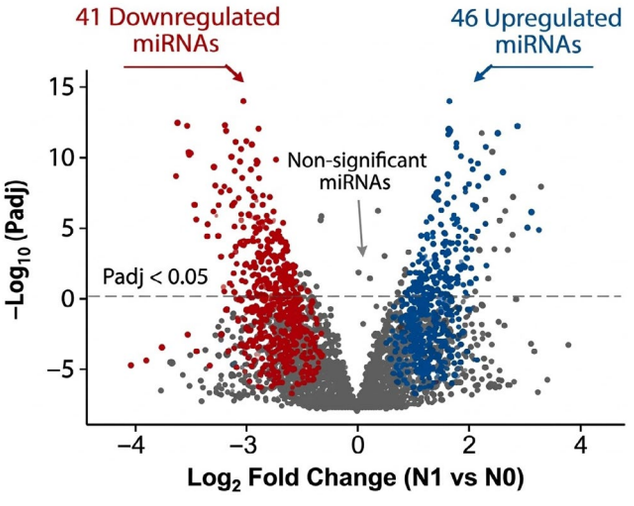


Figure 1 (B). Heatmap of the top 30 DEMs showing expression profiles across N0 and N1 samples.

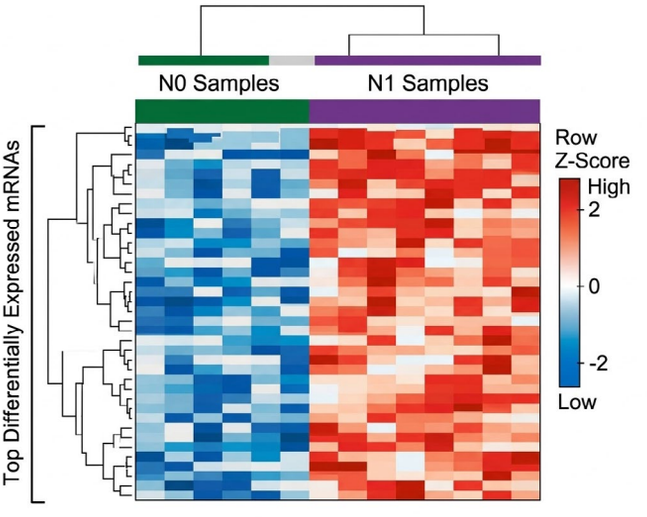
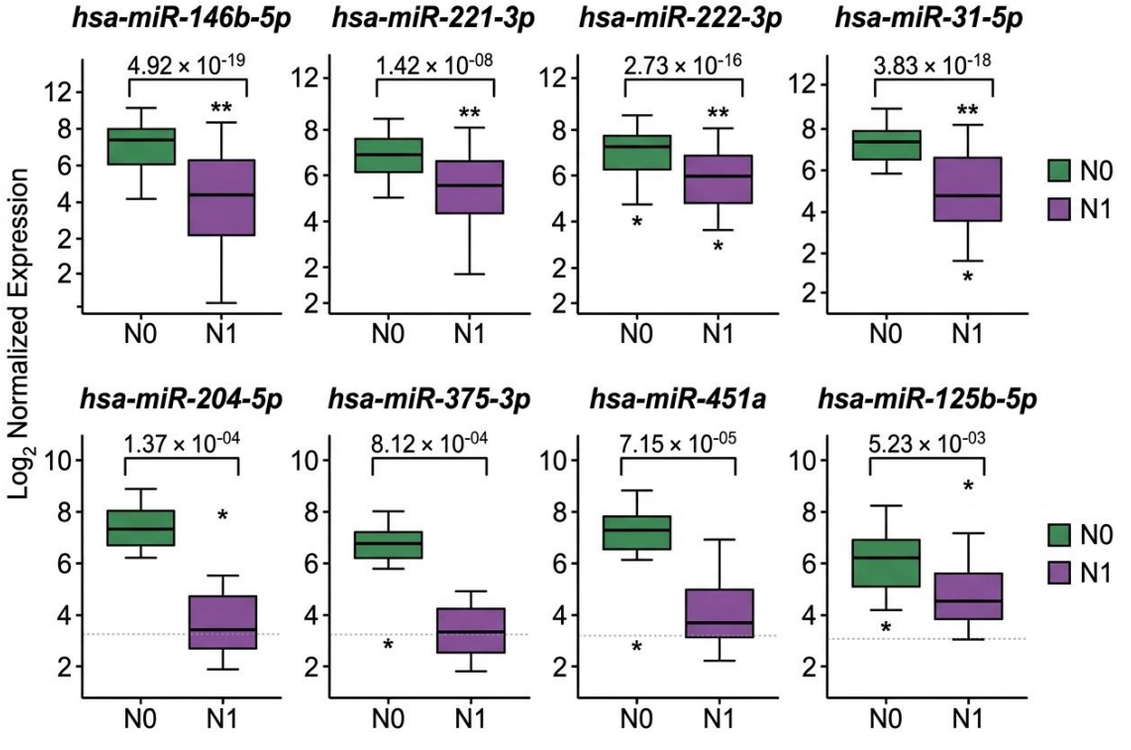


Figure 2. Expression profiles of 7 LNM-associated mir-THYpe® miRNAs across N0 and N1 groups.



miRNA target prediction and functional enrichment

Target prediction using TargetScan and miRDB identified a total of 1,847 high-confidence predicted targets across the seven LNM-associated mir-THYpe® miRNAs, of which 412 targets were shared between both databases and retained for downstream analyses. Cross-referencing against DIANA-TarBase confirmed 93 experimentally validated miRNA-gene interactions among the shortlisted targets, providing a high-confidence functional gene set for downstream enrichment analysis.

Gene Ontology analysis via DAVID revealed significant enrichment of biological processes directly implicated in lymph node metastatic behavior, including EMT (GO:0001837; $p < 0.001$), cell migration (GO:0016477; $p < 0.001$), extracellular matrix organization (GO:0030198; $p < 0.01$), and regulation of cell adhesion (GO:0030155; $p < 0.01$). KEGG pathway analysis identified statistically enriched signaling pathways relevant to PTC metastatic progression, notably the TGF-β signaling pathway (hsa04350; $p < 0.001$), the PI3K-Akt signaling pathway (hsa04151; $p < 0.01$), focal adhesion (hsa04510; $p < 0.01$), and the MAPK signaling pathway (hsa04010; $p < 0.05$). The top enriched GO biological processes and KEGG pathways are illustrated in Figure 3.

The STRING-derived PPI network encompassing the 93 experimentally validated target genes comprised 81 nodes and 247 protein-protein interaction edges, with a mean node degree of 6.1 (range: 1 to 18). Cytoscape/cytoHubba analysis identified 10 hub genes based on maximal clique centrality (MCC) scoring, including FN1, EGFR, SMAD2, MET, TGFBR2, CDH1, PTEN, CTNNB1, VEGFA, and MAPK3, several of which have been previously implicated in thyroid cancer locoregional spread. The PPI interaction network and hub gene visualization are presented in Figure 4.

Figure 3 (A). Top enriched Gene Ontology biological processes.

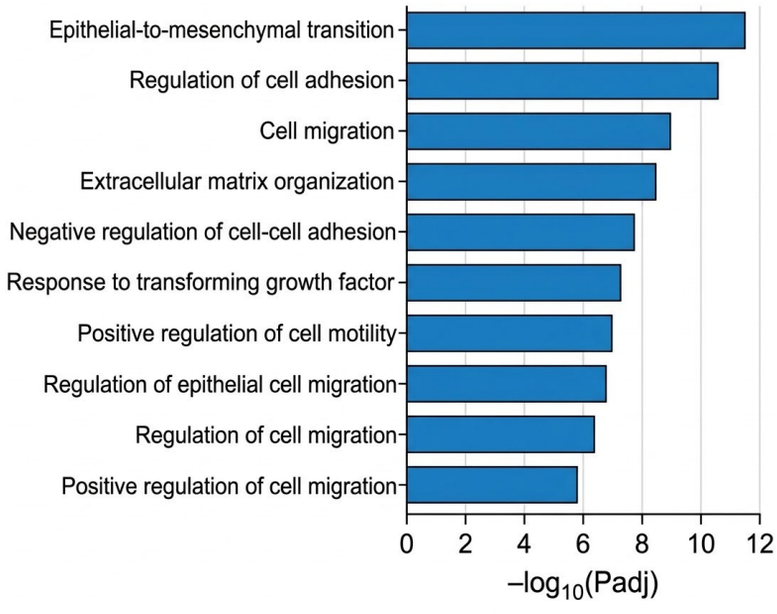
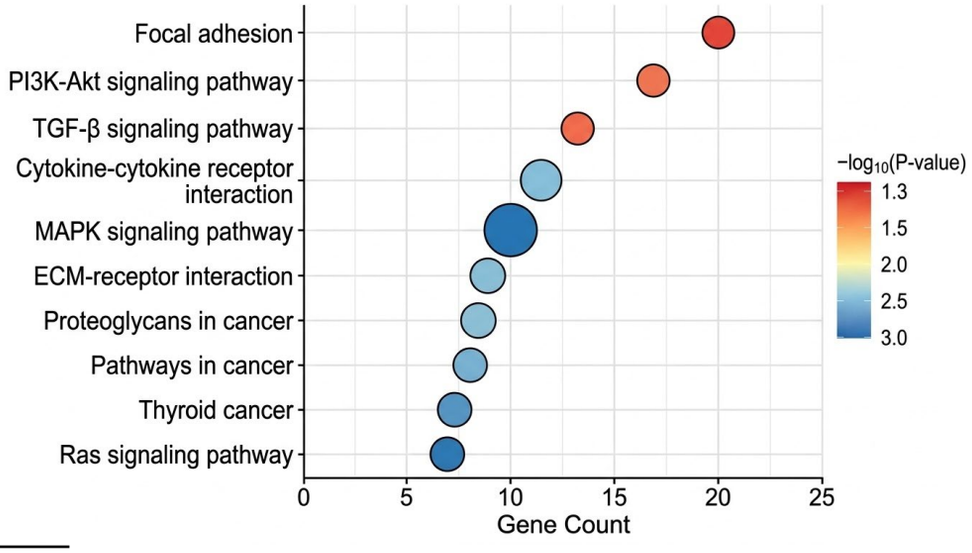


Figure 3 (B). Top enriched KEGG pathways for consensus target genes of the 7 LNM-associated mir-THYpe® miRNAs.



Feature Selection and Risk Model Construction

LASSO logistic regression with tenfold cross-validation was applied to the combined feature matrix integrating the seven LNM-associated mir-THYpe® miRNA expression values and six clinical covariates (age, sex, tumor size, multifocality, extrathyroidal extension, and pathological T stage). The optimal regularization parameter was determined as $\lambda = 0.041$ ($\log \lambda = -3.19$) at minimum binomial deviance. At this lambda, LASSO penalization reduced the initial 13-variable feature space to six independent predictors: hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-204-5p, tumor size, extrathyroidal extension, and multifocality. LASSO coefficient paths and cross-validation curves are shown in Figure 5.

Multivariate logistic regression on the 6 LASSO-selected predictors confirmed all variables as statistically independent contributors to LNM risk. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) are presented in Table 2.

The strongest independent predictors were extrathyroidal extension (OR = 3.84, 95% CI: 2.11 to 7.02; $p < 0.001$), hsa-miR-146b-5p upregulation (OR = 3.12, 95% CI: 1.78 to 5.46; $p < 0.001$), and tumor size > 1.0 cm (OR = 2.67, 95% CI: 1.54 to 4.62; $p < 0.001$). hsa-miR-204-5p downregulation (OR = 0.41, 95% CI: 0.23 to 0.73; $p = 0.003$) and hsa-miR-222-3p upregulation (OR = 2.31, 95% CI: 1.29 to 4.14; $p = 0.005$) also reached significance, as did multifocality (OR = 1.89, 95% CI: 1.10 to 3.24; $p = 0.021$). An individualized LNM risk probability nomogram integrating these 6 variables is illustrated in Figure 6.

Figure 4 (A). Full PPI network of experimentally validated target genes of the 7 LNM-associated mir-THYpe® miRNAs, constructed in STRING and visualized in Cytoscape.

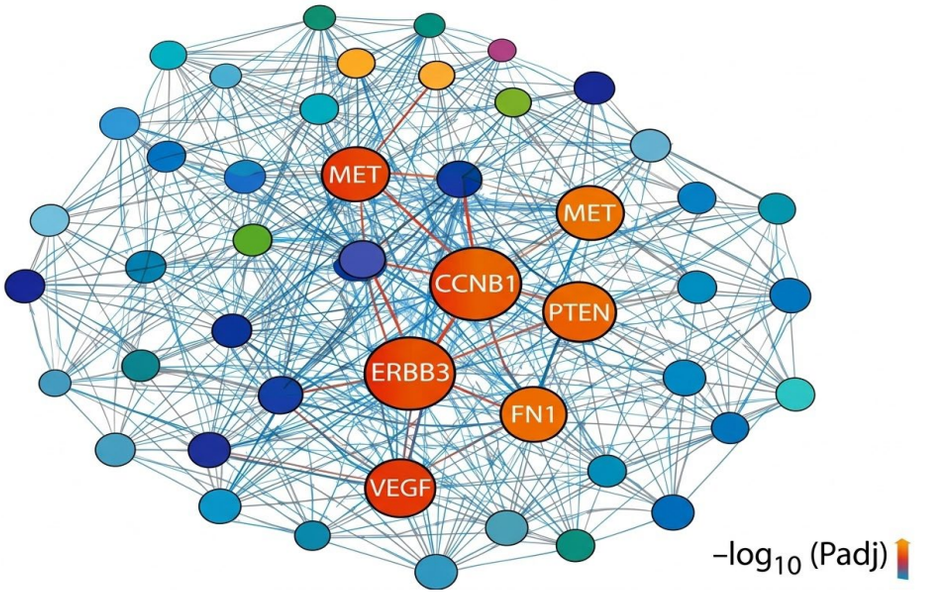
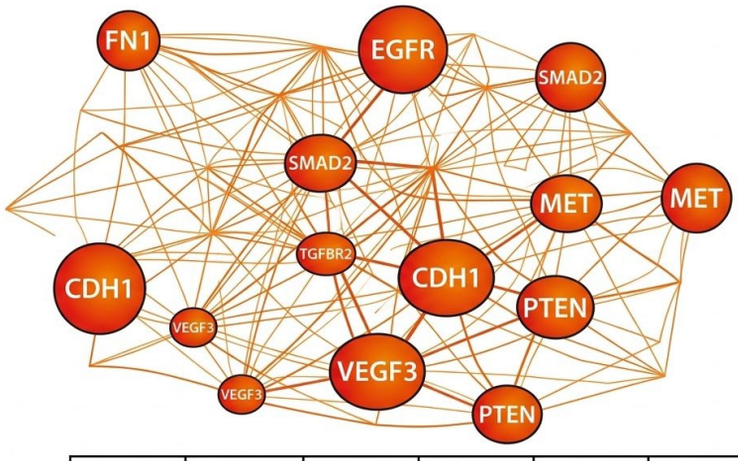


Figure 4 (B). Top 10 hub genes highlighted by MCC score in the cytoHubba plugin.



FN1	EGFR	SMAD2	MET	TGFBR2	CDH1
13.2	11.2	11.2	9.2	9.8	8.8
PTEN	CTNND1	CTNNB1	VEGFA	MAPK3	MAPK1
8.8	8.2	7.8	6.2	6.8	6.4

Figure 5 (A). LASSO coefficient profiles as a function of log(λ); vertical dashed line at optimal λ.

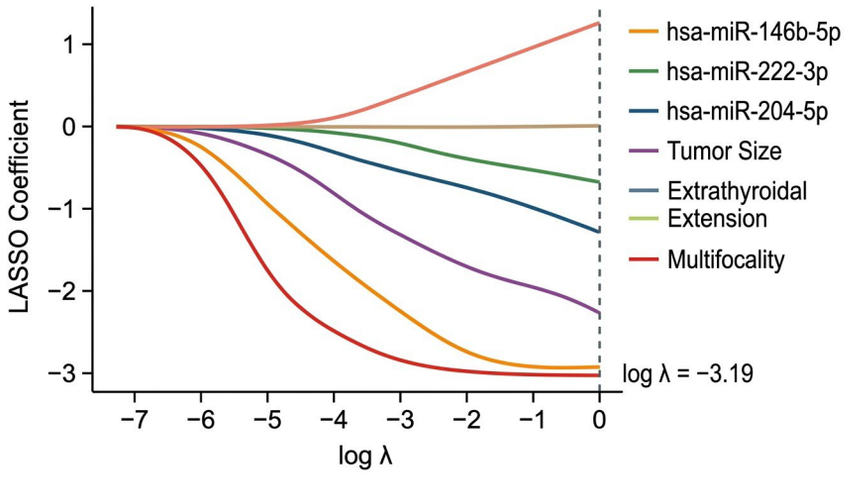


Figure 5 (B). Tenfold cross-validation error curve indicating the optimal λ value (λ.min) and 1-SE rule (λ.1se).

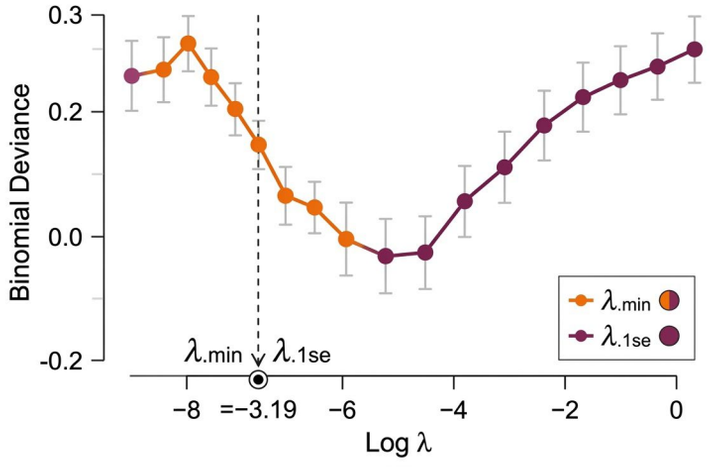


Table 2. Multivariate logistic regression coefficients and odds ratios for the 6 LASSO-selected predictors of lymph node metastasis.

Predictor Variable	β Coeff.	Std. Error	OR	95% CI	p-value
Molecular Predictors, mir-THYpe® Panel miRNAs					
hsa-miR-146b-5p (upregulation)	1.139	0.287	3.12	1.78 to 5.46	<0.001
hsa-miR-222-3p (upregulation)	0.837	0.296	2.31	1.29 to 4.14	0.005
hsa-miR-204-5p (downregulation)	−0.891	0.298	0.41	0.23 to 0.73	0.003
Clinical and Pathological Predictors					
Extrathyroidal Extension (present vs. absent)	1.345	0.306	3.84	2.11 to 7.02	<0.001
Tumour Size >1.0 cm (vs. ≤1.0 cm)	0.982	0.278	2.67	1.54 to 4.62	<0.001
Multifocality (present vs. absent)	0.637	0.275	1.89	1.10 to 3.24	0.021

Abbreviations: β = logistic regression coefficient; SE = standard error; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Model performance and validation

In the internal training set, the integrated mir-THYpe® bioinformatics risk model achieved an AUC of 0.841 (95% CI: 0.793 to 0.889), with sensitivity of 79.3%, specificity of 77.6%, positive predictive value (PPV) of 76.8%, and negative predictive value (NPV) of 80.1% at the optimal Youden index-defined cutoff. Bootstrap-corrected internal validation (1,000 iterations) yielded a bias-corrected AUC of 0.829, confirming model stability and absence of substantial overfitting (Table 3).

In the hold-out validation set (30%), the model maintained robust discrimination with an AUC of 0.812 (95% CI: 0.738 to 0.886). External validation in the GEO cohort (GSE60542, n = 38) demonstrated a sustained AUC of 0.786 (95% CI: 0.637 to 0.936). ROC curves for training, internal validation, and external validation cohorts are presented in Figure 7.

DCA confirmed that the integrated model provided a greater net clinical benefit than either the treat-all or treat-none strategies across the broad exploratory threshold probability range evaluated (10% to 80%), which was selected for illustrative purposes and was not derived from prespecified clinical decision points; this range should be interpreted accordingly. Across the full probability spectrum, the integrated model consistently outperformed the clinical-only model, demonstrating that the incorporation of mir-THYpe® miRNA expression features contributes measurable discriminative value beyond what is achievable through clinical and pathological variables alone (Figure 8). Because clinically actionable probability thresholds linked to specific surgical decisions (e.g., extent of lymph node dissection) were not prespecified in this exploratory analysis, no particular risk stratum can currently be identified as conferring preferential net benefit; this determination will require future studies in which threshold-specific clinical actions are explicitly defined and validated.

Figure 6. Nomogram for individualized preoperative prediction of lymph node metastasis probability in papillary thyroid carcinoma.

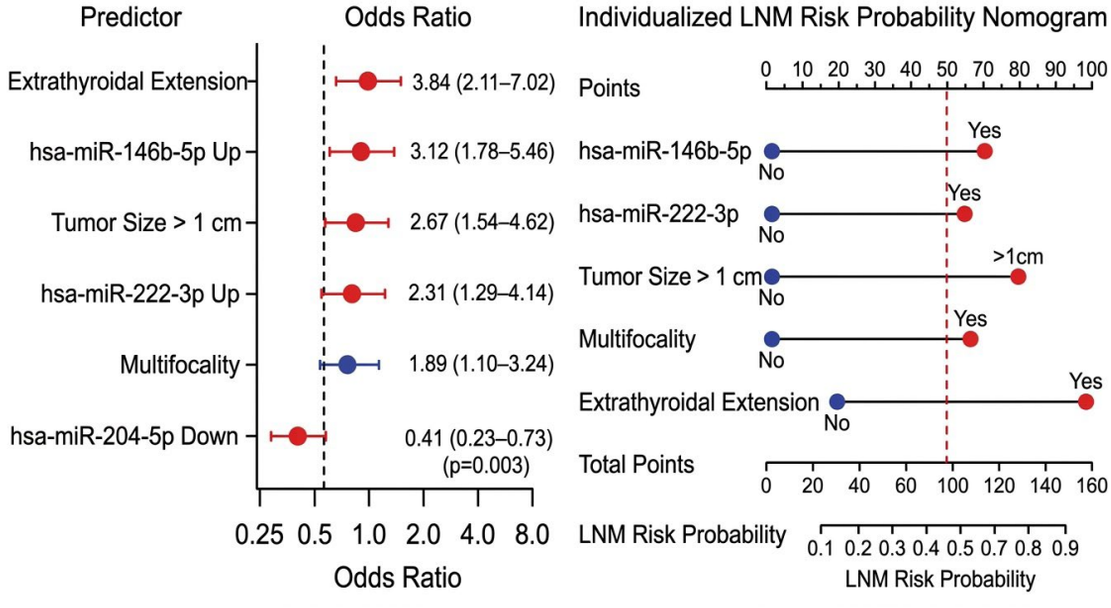


Table 3. Model performance metrics across training, internal validation and external validation cohorts.

Metric	Training / Internal Validation	External Validation (GSE60542)
AUC (95% CI)	0.841 (0.793 to 0.889) / 0.812 (0.738 to 0.886)	0.786 (0.637 to 0.936)
Sensitivity / Specificity	79.3% / 77.6%	-
PPV / NPV	76.8% / 80.1%	-
H-L χ^2 (p-value)	7.31 (p=0.504) / 9.14 (p=0.330)	-

Abbreviations: AUC = area under the ROC curve; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; H-L = Hosmer–Lemeshow. External validation: n = 38 (14 N0, 24 N1).

Figure 7 (A). ROC curve for training cohort

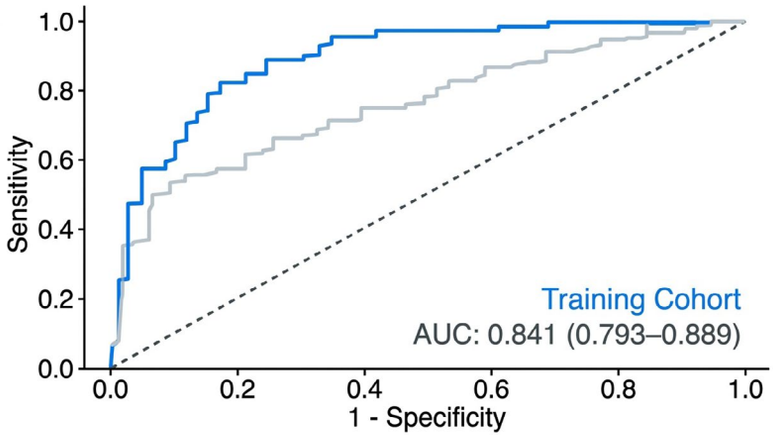


Figure 7 (B). ROC curve for internal validation cohort

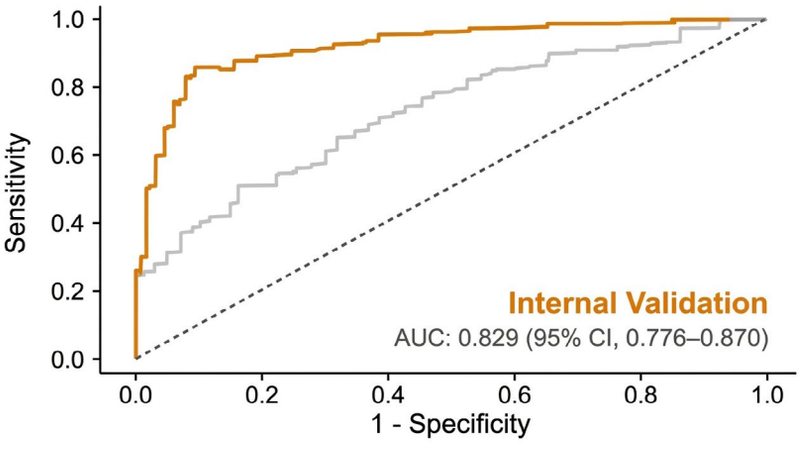


Figure 7 (C). ROC curve for external validation cohort

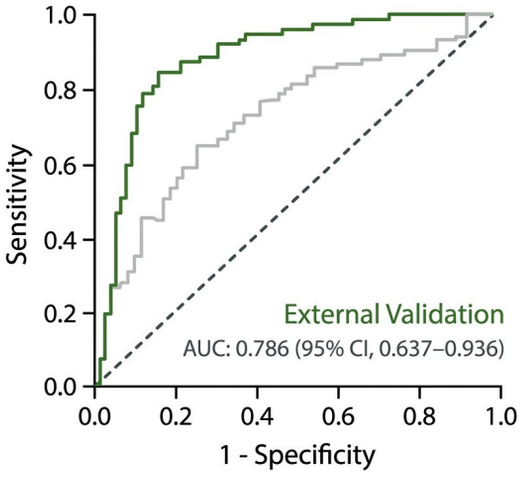


Figure 8 (A). Calibration plots demonstrating adequate calibration across training and validation cohorts.

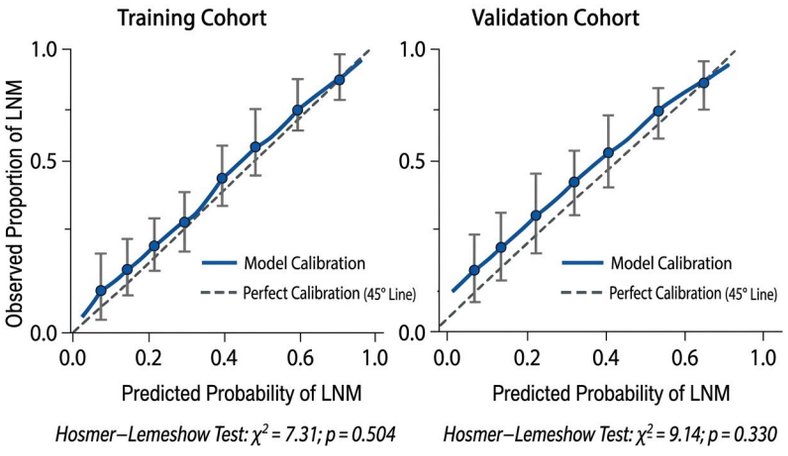
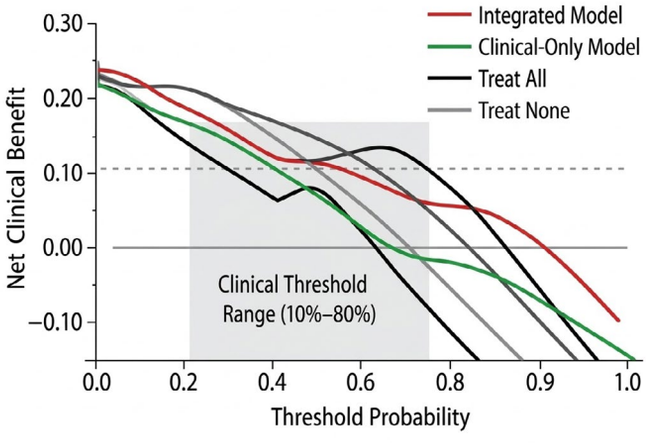


Figure 8 (B). Decision curve analysis illustrating net clinical benefit of the integrated model versus clinical-only and reference strategies.



DISCUSSION

The present study achieved its primary objective by developing and externally validating an integrated predictive model for LNM in PTC through the combination of molecular and clinicopathological features. The main finding demonstrates that incorporating microRNA-based data into a predictive framework meaningfully enhances the ability to estimate LNM risk. This finding reinforces the view that tumor behavior in PTC reflects more than anatomical characteristics alone and is strongly influenced by underlying molecular dynamics.

Our findings are consistent with recent literature highlighting the importance of extrathyroidal extension and tumor burden as key determinants of lymphatic dissemination[12,13]. These variables are widely recognized as indicators of aggressive biological behavior and have been consistently incorporated into contemporary predictive models. Multifocality has also been increasingly interpreted as a surrogate for genomic instability and intrathyroidal tumor spread, supporting its association with a higher metastatic potential[14,15]. The integration of these established clinical factors with molecular variables in our model provides a more comprehensive representation of the underlying disease biology.

Genomic alterations such as *BRAF V600E* mutation were not included as a candidate predictor in the LASSO model (see Methods). In the present cohort, *BRAF V600E* showed a modest univariate association with pathologically confirmed nodal disease, consistent with prior reports linking this mutation to extrathyroidal extension and aggressive tumor behavior. However, its incremental predictive value relative to the retained molecular and clinicopathological variables was not formally evaluated in the present study, and this should be regarded as a methodological limitation of the current model rather than evidence that *BRAF V600E* status is redundant with the model's predictors.

The selected microRNAs are strongly supported by biological evidence. miR-146b-5p has been consistently associated with aggressive tumor behavior and is known to promote

epithelial-mesenchymal transition and invasive capacity through the modulation of key signaling pathways[16-19]. Similarly, miR-222-3p contributes to tumor progression by regulating cell proliferation and survival mechanisms[20]. In contrast, miR-204-5p functions as a tumor suppressor, and its reduced expression has been linked to enhanced metastatic behavior through the deregulation of cellular adhesion and migration processes[21,22].

Functional enrichment analyses provide further biological support for these findings. The identified pathways are closely related to cellular adhesion, extracellular matrix remodeling, and intracellular signaling, all of which are fundamental for metastatic progression[23,24]. The convergence of these pathways suggests that the selected microRNAs act as upstream regulators that orchestrate coordinated biological responses favoring tumor dissemination.

The present model demonstrates competitive performance relative to previously published LNM prediction models in PTC. Zhou et al.[25] reported an AUC of 0.82 using a multi-model clinical comparison approach. The integrated model herein incorporates molecular features that provide an incremental gain in discriminative performance over clinical-only predictors, as further evidenced by the superior net clinical benefit demonstrated in the decision curve analysis across all clinically relevant threshold probability ranges.

From a clinical standpoint, the integration of molecular data into predictive models may represent a step toward precision oncology, contingent on the important limitations discussed below. Current preoperative decision-making often relies on indirect indicators of tumor aggressiveness, which may lead to both overtreatment and undertreatment in individual patients. By incorporating molecular features that capture intrinsic tumor behavior, the proposed model illustrates the potential for a more individualized assessment of metastatic risk, a goal that remains to be confirmed through the additional validation steps discussed below[26].

Several important caveats temper the clinical interpretation of these results. First, the primary outcome was defined as a binary pathological N0 versus N1 status, without stratification by nodal compartment (central versus lateral), number of involved lymph nodes, size of metastatic deposits, or presence of extranodal extension, features that are established determinants of recurrence risk[3]. Because compartment-specific nodal data, number of involved lymph nodes, metastatic deposit size, and extranodal extension were not available in the TCGA-THCA clinical annotation, they could not be incorporated into the model or reported, and a molecularly predicted "N1" result in the present study should not be interpreted as clinically equivalent across patients. Second, this study does not define a specific surgical action to be taken in response to a high predicted probability of LNM; whether such a result should prompt prophylactic central or lateral neck dissection, additional imaging, or closer surveillance was not addressed here and would require dedicated prospective evaluation with prespecified decision thresholds. Given the generally excellent prognosis of PTC and the recognized morbidity associated with prophylactic lymph node dissection, we caution against interpreting the present findings as justification for more extensive surgery; molecularly predicted occult nodal disease should not, by itself, be assumed to warrant a change in the extent of surgical treatment. Consequently, the prognostic relevance of the molecularly predicted nodal status reported here, specifically whether it correlates with recurrence, persistent structural disease, or the need for additional treatment, remains unproven and should be regarded as an open question for future outcome-based studies. At this stage, the model should be regarded as a hypothesis-generating tool illustrating the potential incremental value of molecular data, whose translation into a specific surgical algorithm will require studies that incorporate detailed nodal characteristics, recurrence outcomes, and prespecified clinical decision thresholds.

A related limitation concerns the preoperative applicability of some retained predictors. Although the model is framed as a preoperative risk tool, extrathyroidal extension and pathological T stage are, by definition, established on final histopathology, and tumor size and multifocality may also be imperfectly characterized before surgery, particularly in multifocal or posteriorly extending tumors. Consequently, in its current form the integrated model is more accurately described as a combined pathological-molecular risk model than as a strictly preoperative decision tool. Future work should restrict candidate predictors to variables consistently available before surgery, namely age, sex, ultrasound-based tumor size, sonographically suspicious lymph nodes, cytology, and mir-THYpe® molecular results obtained directly from FNA material, in order to construct a genuinely preoperative version of the nomogram.

An important methodological distinction must also be noted: the TCGA-THCA dataset employs miRNA-seq (bulk next-generation sequencing) for expression quantification, which is not directly equivalent to the RT-qPCR-based multiplexed platform used in the clinical mir-THYpe® test. These two platforms differ substantially in terms of expression thresholds, normalization strategies, and dynamic range. miRNA-seq captures absolute read counts across the full miRNAome and applies count-based normalization (e.g., DESeq2 median-of-ratios), whereas the mir-THYpe® RT-qPCR assay operates on a pre-selected panel of 11 microRNAs quantified from Fine-needle aspiration (FNA) smear slides using cycle threshold values with endogenous reference normalization. Consequently, expression thresholds, fold-change magnitudes, and predictor coefficients derived from miRNA-seq data cannot be directly transferred to the RT-qPCR-based clinical setting without independent recalibration. Therefore, although the present model identifies biologically plausible and statistically robust miRNA predictors, its direct clinical implementation requires prospective validation using the RT-qPCR-based mir-THYpe® assay performed on FNA material, with platform-specific threshold recalibration prior to use in clinical decision-making. Furthermore, the absence of recurrence-free survival data in the analytical cohort precludes direct assessment of the model's prognostic value beyond pathological LNM status. Additionally, differential expression analysis methods such as DESeq2, while widely used, may be sensitive to assumptions regarding data distribution and sample imbalance.

Additional limitations should be acknowledged. First, the retrospective nature of TCGA-derived analyses introduces

potential selection bias and limits causal inference. Second, although internal bootstrap correction and external GEO validation were performed, the external cohort comprised only 38 tumor samples, and the corresponding confidence intervals were wide; this external validation should therefore be regarded as preliminary and exploratory rather than definitive, and the limited size of the external cohort may restrict generalizability across ethnically and clinically heterogeneous populations. Third, the integration of molecular and clinicopathological variables raises the possibility of residual overfitting despite LASSO penalization and cross-validation procedures. Fourth, batch effects and platform-specific normalization differences between TCGA miRNA-seq and GEO datasets may have influenced expression estimates. Fifth, compartment-specific nodal data (N1a versus N1b), number of involved lymph nodes, size of metastatic deposits, and presence of extranodal extension were not available for this cohort, precluding the granular characterization of nodal disease that would be required to establish the clinical significance of a molecularly predicted N1 result. Sixth, the absence of recurrence-free survival or other longitudinal outcome data means that the prognostic relevance of the predicted nodal status, beyond its pathological definition, remains unproven. Finally, because the study relied exclusively on retrospective public datasets, prospective multicenter validation using standardized RT-qPCR-based mir-THYpe® testing in fine-needle aspiration samples remains necessary before clinical implementation.

Thus, as this analysis does not employ the validated RT-qPCR-based mir-THYpe® clinical assay itself, nor ultrasonographic variables, and its findings should be interpreted as an exploratory step toward future prospective validation using the actual clinical platform.

CONCLUSION

This exploratory in silico study suggests that molecular information derived from the microRNAs composing the mir-THYpe® panel, integrated with clinicopathological features, may add discriminative value to a bioinformatics-based model of pathological LNM status in PTC. These findings should be regarded as hypothesis-generating rather than clinically actionable: the model was developed using bulk miRNA-seq data rather than the validated RT-qPCR-based mir-THYpe® assay, relies on a binary and clinically heterogeneous nodal outcome, includes some variables not reliably available before surgery, and has not been linked to recurrence or other long-term outcomes. Before any consideration of clinical use, prospective studies employing the actual mir-THYpe® assay on preoperative fine-needle aspiration material, incorporating detailed nodal characteristics and outcome data, and using prespecified clinically relevant risk thresholds are required to determine whether this molecular-clinical integration can genuinely improve preoperative risk stratification in thyroid cancer management.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this manuscript.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lyu Z, Zhang Y, Sheng C, Huang Y, Zhang Q, Chen K.** Global burden of thyroid cancer in 2022: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(21):2567-2576. doi:10.1097/CM9.0000000000003284. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1097/CM9.0000000000003284.

2. **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al*.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.3322/caac.21834.

3. **Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, *et al.*** The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid.* 2012;22(11):1144-1152. doi:10.1089/thy.2012.0043. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1089/thy.2012.0043.

4. **Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, *et al.*** Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg.* 2006;30(10):1821-1828. doi:10.1007/s00268-006-0211-5. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1007/s00268-006-0211-5.

5. **Saiselet M, Gacquer D, Spinette A, Craciun L, Decaussin-Petrucci M, Andry G, *et al.*** New global analysis of the microRNA transcriptome of primary tumors and lymph node metastases of papillary thyroid cancer. *BMC Genomics.* 2015;16:828. doi:10.1186/s12864-015-2082-3. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1186/s12864-015-2082-3.

6. **Chen H, Zhu L, Zhuang Y, Ye X, Chen F, Zeng J.** Prediction model of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2024;31:10732748241295347. doi:10.1177/10732748241295347. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1177/10732748241295347.

7. **Deng Y, Zhang J, Wang J, Wang J, Zhang J, Guan L, *et al.*** Risk factors and prediction models of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma based on clinical and imaging characteristics. *Postgrad Med.* 2023;135(2):121-127. doi:10.1080/00325481.2022.2135840. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1080/00325481.2022.2135840.

8. **Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, Figueiredo DLA, *et al.*** Molecular classification of thyroid nodules with indeterminate cytology: development and validation of a highly sensitive and specific new miRNA-based classifier test using fine-needle aspiration smear slides. *Thyroid.* 2018;28(12):1618-1626. doi:10.1089/thy.2018.0254. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1089/thy.2018.0254.

9. **Mohamad Yusof A, Jamal R, Muhammad R, Abdullah Suhaimi SN, Mohamed Rose I, Saidin S, *et al.*** Integrated characterization of microRNA and mRNA transcriptome in papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:158. doi:10.3389/fendo.2018.00158. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.3389/fendo.2018.00158.

10. **Santos MT, Rodrigues BM, Shizukuda S, Oliveira AF, Oliveira M, Figueiredo DLA, *et al.*** Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: a real-world, prospective and multicentre validation study. *EBioMedicine.* 2022;82:104137. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104137. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104137.

11. **Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS.** How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1364-1370. doi:10.1200/JCO.2007.12.9791. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9791.

12. **Zhao Q, Zhang Y, Hua R, Lv B, Liu N.** Predictive significance of anterior and posterior minimal extrathyroidal extension for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 2026;43(1):6. doi:10.1007/s10585-025-10388-5. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1007/s10585-025-10388-5.

13. **Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A.** Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World J Surg.* 2010;34(12):3007-3014. doi:10.1007/s00268-010-0776-x. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1007/s00268-010-0776-x.

14. **Kim H, Kwon H, Moon BI.** Association of multifocality with prognosis of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(10):847-854. doi:10.1001/jamaoto.2021.1976. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1001/jamaoto.2021.1976.

15. **Cui L, Feng D, Zhu C, Li Q, Li W, Liu B.** Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(4):1224-1234. doi:10.1002/lio2.824. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1002/lio2.824.

16. **Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, Nikiforova MN, Yip L, Carty SE, *et al*.** Molecular and histopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1586-1591. doi:10.1097/PAS.0b013e318292b780. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1097/PAS.0b013e318292b780.

17. **Deng X, Wu B, Xiao K, Kang J, Xie J, Zhang X, *et al.*** MiR-146b-5p promotes metastasis and induces epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancer by targeting ZNRF3. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(1):71-82. doi:10.1159/000369676. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1159/000369676.

18. **Ferraz C, Cunha GB, de Oliveira MMB, Tenório LR, Cury AN, Padovani RDP, *et al.*** The diagnostic and prognostic role of miR-146b-5p in differentiated thyroid carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1390743. doi:10.3389/fendo.2024.1390743. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.3389/fendo.2024.1390743.

19. **Lima CR, Geraldo MV, Fuziwara CS, Kimura ET, Santos MF.** MiRNA-146b-5p upregulates migration and invasion of different papillary thyroid carcinoma cells. *BMC Cancer.* 2016;16:108. doi:10.1186/s12885-016-2146-z. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1186/s12885-016-2146-z.

20. **Guo Z, Hardin H, Lloyd RV.** Cancer stem-like cells and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):T285-T300. doi:10.1530/ERC-14-0002. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1530/ERC-14-0002.

21. **Xia F, Wang W, Jiang B, Chen Y, Li X.** DNA methylation-mediated silencing of miR-204 is a potential prognostic marker for papillary thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1249-1262. doi:10.2147/CMAR.S184566. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.2147/CMAR.S184566.

22. **Yang F, Bian Z, Xu P, Sun S, Huang Z.** MicroRNA-204-5p: a pivotal tumor suppressor. *Cancer Med.* 2023;12(3):3185-3200. doi:10.1002/cam4.5077. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1002/cam4.5077.

23. **Winkler J, Abisoye-Ogunniyan A, Metcalf KJ, Werb Z.** Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nat Commun*. 2020;11(1):5120. doi:10.1038/s41467-020-18794-x. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1038/s41467-020-18794-x.

24. **Yuan Z, Li Y, Zhang S, Wang X, Dou H, Yu X, *et al.*** Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Mol Cancer.* 2023;22(1):48. doi:10.1186/s12943-023-01744-8. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1186/s12943-023-01744-8.

25. **Zhou YY, Zhang YZ, Li J, Li ZQ, Ding WB, Li M.** Preoperative prediction of lymph node metastasis risk in papillary thyroid carcinoma based on multiple model comparisons. *Sci Rep.* 2025;15(1):35313. doi:10.1038/s41598-025-19345-4. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1038/s41598-025-19345-4.

26. **Boehm KM, Khosravi P, Vanguri R, Gao J, Shah SP.** Harnessing multimodal data integration to advance precision oncology. *Nat Rev Cancer.* 2022;22(2):114-126. doi:10.1038/s41568-021-00408-3. [cited 2026 Sep 14]. Available from: DOI: 10.1038/s41568-021-00408-3.



Lysodren®

Mitotano 500 mg

Indicaciones

Tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (inextirpable, metastásico o recidivante).[1]

Presentación

100 comprimidos x 500 mg.

La terapia adyuvante con Lysodren® prolonga significativamente la SLR y la SG en pacientes con CAC.[2,3]

CELNOVA PHARMA

HRA Pharma Rare Diseases is now part of ESTEVE

SLR= sobrevida libre de recurrencia; SG= sobrevida global; CAC= carcinoma adrenocortical

Material para uso exclusivo del profesional de salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público general.

Para mayor información, contactar a Celnova Pharma: argentina@celnova.com. Celnova Argentina S.A. San Vladimiro 3056, San Isidro. Buenos Aires - Argentina. Para acceder a la información del producto, escanee el código QR, ingrese a nuestra web www.celnova.com

1. Prospecto según DI-2025-5377-APN-ANMAT#MS.
2. Terzolo M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372–2380. doi:10.1056/NEJMoa063360.
3. Fassnacht M, et al. Improved survival in stage II adrenocortical carcinoma followed by specialized centers. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4925–4932. doi:10.1210/jc.2010-0803.

EPFA251020



LACba

acompañando tu ***salud***

Docencia e investigación, participación científica y renovación tecnológica.

Un laboratorio con profesionales ocupados en tu bienestar.

www.lacba.com.ar

informes@lacba.com.ar

011 4860 1000

Encontranos en:

TCba CENTRO DE DIAGNÓSTICO

ALMAGRO
Salguero 560

URQUIZA
Av. Álvarez Thomas 2681

PALERMO
Av. Santa Fé 3373 4 "D"

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

FRAGMENTOS DE tARN Y CÁNCER DE TIROIDES

***Guillermo J. Juvenal**[1]

[1] Comisión Nacional de Energía Atómica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina. Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 24 de junio de 2026
Revisión: 10 de agosto de 2026
Aceptado: 14 de septiembre de 2026

Palabras clave:
Epigenética
ARN no Codificantes
Fragmentos Derivados de tARN
Cáncer
Cáncer de Tiroides

RESUMEN

Los ARN de transferencia (tARN) han sido considerados tradicionalmente moléculas adaptadoras esenciales para la traducción proteica. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que los tARN pueden dar origen a una amplia variedad de pequeños ARN no codificantes denominados fragmentos derivados de tARN (tARN-*derived small* ARNs, tsARNs), los cuales participan activamente en la regulación de múltiples procesos celulares. Estos fragmentos incluyen diversas subclases, entre ellas los tARN-*derived fragments* (tRFs) y los tARN *halves* o tiARNs, capaces de modular la expresión génica mediante mecanismos que involucran el control de la traducción, la estabilidad de los ARN mensajeros, el *splicing* alternativo y la interacción con proteínas de unión a ARN.

La evidencia acumulada en los últimos años indica que los tsARNs desempeñan un papel relevante en la biología tumoral, participando en procesos como proliferación celular, apoptosis, transición epitelio-mesenquimal, invasión, metástasis, resistencia terapéutica y regulación del microambiente inmune. En el cáncer de tiroides, distintos tsARNs han mostrado patrones de expresión diferenciales entre tejido tumoral y tejido normal, asociándose con características clínico-patológicas, agresividad tumoral y pronóstico. Asimismo, estudios recientes han identificado mecanismos moleculares específicos, como el eje DNMT2–5'tiARNGly-GCC- hnRNPH1, involucrado en la progresión del carcinoma anaplásico de tiroides y potencialmente relacionado con fenómenos de inmunoevasión tumoral.

La presente revisión resume los conocimientos actuales sobre la biología de los tsARNs, sus mecanismos de acción y su participación en la fisiopatología del cáncer de tiroides. Además, se analizan sus potenciales aplicaciones como biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos, así como su posible utilización futura como blancos terapéuticos. Aunque gran parte de la evidencia disponible proviene aún de estudios preclínicos, los hallazgos recientes sugieren que los tsARNs constituyen una nueva forma de regulación génica con importantes implicancias para la comprensión y el manejo de las neoplasias tiroideas.

***Autor de correspondencia:** guillejuve@yahoo.com.ar

Key words:
Epigenetic
Non Coding RNAs
tRNA Derived Fragments
Cancer
Thyroid Cancer

ABSTRACT

Transfer RNAs (tRNAs) have traditionally been regarded as essential adaptor molecules involved in protein translation. However, growing evidence has demonstrated that tRNAs can give rise to a diverse group of small non-coding RNAs collectively known as tRNA-derived small RNAs (tsRNAs), which actively participate in the regulation of multiple cellular processes. These molecules comprise several subclasses, including tRNA-derived fragments (tRFs) and tRNA halves (tiRNAs), which can modulate gene expression through mechanisms involving translational control, messenger RNA stability, alternative splicing, and interactions with RNA-binding proteins.

Accumulating evidence indicates that tsRNAs play important roles in tumor biology by regulating cell proliferation, apoptosis, epithelial-mesenchymal transition, invasion, metastasis, therapeutic resistance, and immune microenvironment modulation. In thyroid cancer, several tsRNAs have been shown to display differential expression patterns between tumor and normal tissues and have been associated with clinicopathological characteristics, tumor aggressiveness, and patient outcomes. Recent studies have also identified specific molecular pathways, such as the DNMT2–5'tiRNAGly-GCC- hnRNPH1 axis, involved in the progression of anaplastic thyroid carcinoma and potentially linked to tumor immune evasion.

This review summarizes the current knowledge regarding the biology of tsRNAs, their mechanisms of action, and their role in thyroid cancer pathogenesis. In addition, their potential applications as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers, as well as their future use as therapeutic targets, are discussed. Although much of the available evidence remains preclinical, recent findings suggest that tsRNAs represent a novel layer of gene regulation with significant implications for understanding and managing thyroid neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Por gen entendemos a una secuencia de ADN que da origen a un polipéptido o a un ARN funcional, aunque no hay una definición absoluta. En lo que respecta al genoma nuclear humano se estiman aproximadamente unos 21 000 genes codificantes (aquellos que originan polipéptidos) y entre 25 000 y 60 000 genes no codificantes, dependiendo de la definición; este número sigue siendo incierto, no por falta de datos sino por las diferencias en su interpretación.

Estos últimos se transcriben en ARNs también llamados no codificantes y son muy variados tales como: rARN (ARNs ribosomal), tARN (ARNs de transferencia), lncARN (ARN largo no codificante), miARN (microARN), circARN (ARNs circular), entre otros[1]. Los más conocidos son los rARN y los tARN, que, si bien participan en el proceso de síntesis de proteínas, son considerados no codificantes.

La función del tARN es suministrar los aminoácidos al ribosoma para que éste lleve a cabo la síntesis de la proteína según la secuencia especificada de un ARN mensajero (mARN). Desde hace varias décadas se conocen fragmentos derivados de tARN, inicialmente considerados productos de degradación aleatoria sin función biológica. De hecho, estos fragmentos fueron detectados en sangre y orina de pacientes con cáncer hace aproximadamente 50 años[2].

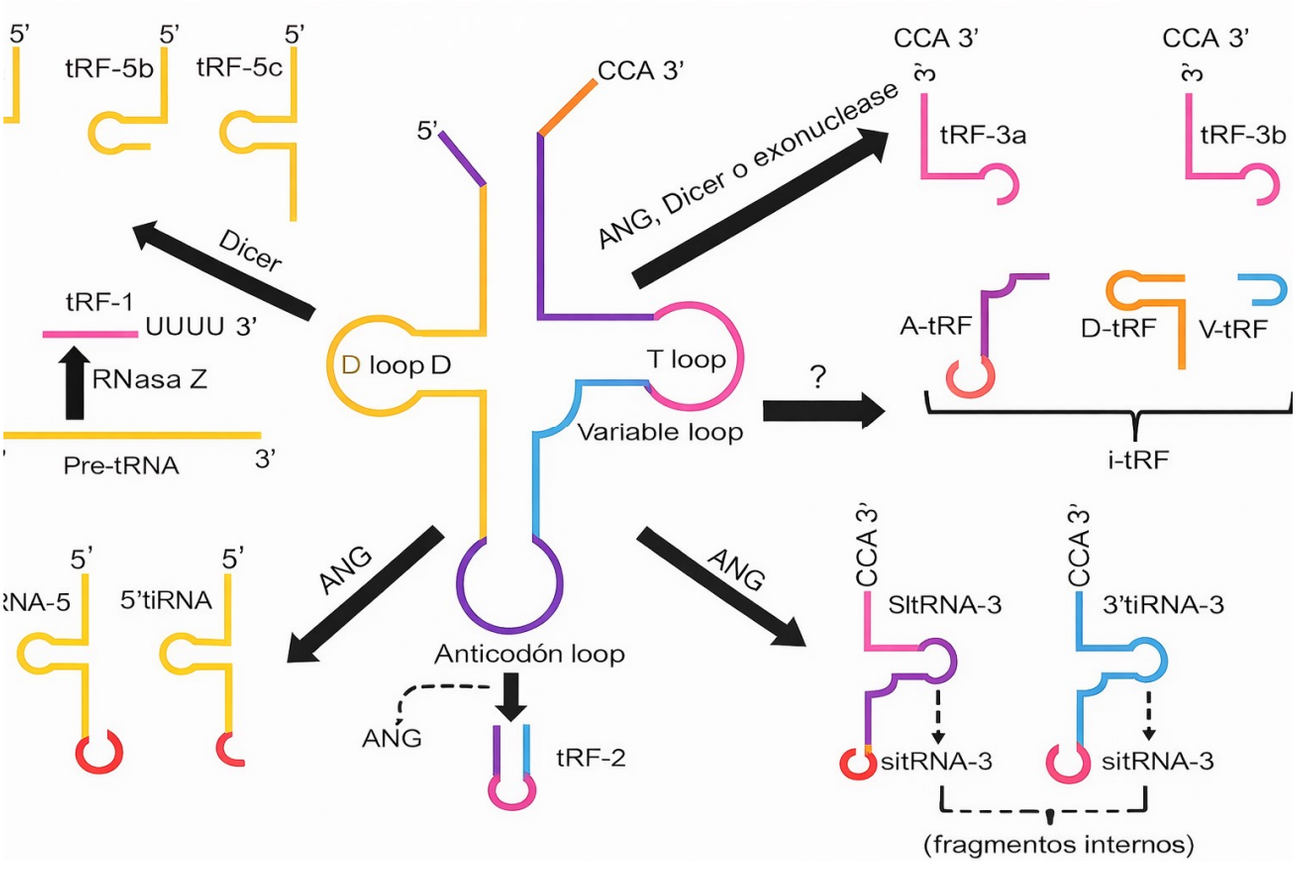
Más recientemente, en 2018, se analizaron pequeños ARNs en distintos fluidos corporales mediante ARN-seq. Este estudio mostró que los miARNs y los fragmentos derivados de tARN (tsARNs) constituyen la mayor parte de las lecturas en todos los fluidos analizados, aunque su proporción relativa varía ampliamente: desde un predominio de miARNs en plasma hasta un predominio marcado de tsARNs en bilis y orina. Mientras que los niveles de miARN son bastante consistentes entre fluidos, las poblaciones de tsARNs presentan una gran variabilidad, indicando una composición específica para cada tipo de fluido[3]. En conjunto, estos resultados evidencian diferencias significativas en los perfiles de pequeños ARNs extracelulares y subrayan la diversidad y potencial relevancia biológica de los fragmentos derivados de tARN en distintos biofluidos.

Actualmente se reconoce que los tsARNs no son subproductos aleatorios de la degradación de tARN, sino que son ARN pequeños no codificantes generados de manera regulada. Los tARN ya de por sí son pequeños (75-90 nucleótidos) mientras que los tsARNs presentan tamaños variables, entre 15 y 40 nucleótidos (nt). Estos fragmentos están ampliamente distribuidos en múltiples especies y muestran conservación evolutiva.

En cuanto a su nomenclatura y clasificación no existe un consenso, pero básicamente se dividen principalmente en tRFs (fragmentos más cortos) y tiARNs (mitades de tARN), estos últimos generalmente de 30-40 nt. Los fragmentos generalmente se generan mediante la acción de ribonucleasas específicas, como Dicer, ELAC2/ARNsa Z y angiogenina, que escinden los tARN (ver Figura 1)[4].

Los tRF-5 se producen por la escisión del extremo 5′ en el brazo D, y los tRF-3 se producen por la escisión del extremo 3′ en el brazo T. Las mitades de tARN se generan por la escisión de los tARN maduros en el brazo del anticodón mediante enzimas específicas (ribonucleasas).

Figura 1. Biogénesis y clasificación de los fragmentos derivados del ARNt (tRF).



Fuente de elaboración: Modificado de Xie Y, Yao L, Yu X, Ruan Y, Li Z, Guo J. Action mechanisms and research methods of tARN-derived small ARNs. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 30;5(1):109. doi: 10.1038/s41392-020-00217-4

Funciones

En lo que respecta a sus funciones, no se ha definido un único mecanismo de acción para los tsARNs; estos pueden participar en una amplia gama de procesos celulares, incluyendo la regulación de la expresión génica, la respuesta al estrés celular, el control de la proliferación y diferenciación celular, la reparación del ADN y, de manera similar a los miARNs, el silenciamiento de la traducción del mARN . En este sentido, es razonable considerar que, a través de estos mecanismos, los tsARNs podrían influir sobre múltiples rutas metabólicas celulares.

Respecto a su rol biológico, la mayoría de los estudios se han centrado en su participación en la tumorogénesis. En muchos casos, los tsARNs parecen actuar como moduladores finos de redes mitogénicas más que como iniciadores primarios (*drivers*).

La regulación mediada por tsARNs ocurre a nivel transcripcional, postranscripcional y traduccional. Cabe destacar que no todos los tRFs presentan efectos pro-mitogénicos; algunos pueden desempeñar funciones como supresores tumorales, dependiendo del contexto celular. Entre las principales vías reguladas se encuentran PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK y Wnt/β-catenina, así como el control del ciclo celular mediante la regulación de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas. Asimismo, se ha descrito la regulación del protooncogén MYC[5].

Cáncer de tiroides

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular no controlado. Se da por mutaciones en tres grupos de genes: oncogenes, genes supresores de tumores y genes cuyos productos participan en la reparación del ADN (estos últimos suelen incluirse dentro del grupo de genes supresores de tumores a pesar de ser diferente el mecanismo de acción de las proteínas codificadas).

No obstante, el crecimiento descontrolado no es solo consecuencia de mutaciones en los genes anteriormente mencionados, sino que también intervienen otros mecanismos conocidos como epigenética[6], entre los que se encuentran la participación de ARNs no codificantes[7].

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa aproximadamente el 85 % de los cánceres tiroideos; aunque el trasfondo genético del CPT está bien estudiado, el papel de los ARNs pequeños no codificantes, en particular los tsARNs, permanece aún poco explorado.

En este contexto, Shan y col. realizaron el primer catálogo sistemático de tsARNs en CPT, identificando 53 tRFs/tsARNs mediante ARN-seq de alto rendimiento en tejidos tumorales y normales. De estos, cuatro fueron validados por qPCR en líneas celulares y tejidos. Entre ellos, tRF-39 (tRF-39-

0VL8K87SIRMM12E2) mostró la mayor diferencia de expresión entre tejido tumoral y normal. Mediante análisis bioinformáticos de predicción de blancos y enriquecimiento funcional, los autores observaron que este fragmento se asocia a vías metabólicas y rutas relacionadas con cáncer. Si bien el estudio presenta limitaciones importantes, como el bajo tamaño muestral (4 pacientes), su carácter principalmente descriptivo y la ausencia de validación funcional, constituye un aporte relevante en un campo aún poco explorado en tiroides[8].

Más recientemente comparando 511 muestras de tumores primarios de CPT y 59 muestras de tejido normal adyacente (TA) Do y col. [9] identificaron múltiples tRFs desregulados en CPT. En particular, describieron que el AsnGTT 3′-tRF podría actuar como regulador postranscripcional y potencial biomarcador. El análisis de afinidad de unión reveló que este tRF presenta complementariedad suficiente para interactuar con transcritos de genes como *SLC26A4, SLC5A8, DIO2* y *TPO*, todos ellos involucrados en la diferenciación tiroidea y el metabolismo del iodo, y que se encuentran regulados negativamente en CPT[10]. Estos hallazgos respaldan su posible utilidad como biomarcador[9].

Han y col., identificaron un aumento significativo de 5´tiARN-Gly de 33 nucleótidos (correspondiente a la mitad del tARN de glicina), entre otros, en muestras de 99 pacientes con CPT. Mediante secuenciación y validación por qRT-PCR y *Northern blot*, demostraron que 5´tiARN-Gly se encuentra significativamente sobreexpresado en tejidos tumorales en comparación con TA. Además, su expresión se correlaciona con características clínicas de mayor agresividad, como mayor tamaño tumoral y presencia de metástasis, lo que sugiere que 5´tiARN-Gly podría tener una función oncogénica y no solo ser un marcador pasivo[11].

Estudios funcionales en líneas celulares mostraron que la sobreexpresión de 5´tiARN-Gly incrementa la proliferación y migración celular, mientras que su inhibición reduce estos fenómenos, apoyando su participación en la progresión tumoral.

A nivel del mecanismo, se ha demostrado que 5´tiARN-Gly interactúa directamente con RBM17, una proteína de unión a ARN que contiene un dominio UHM (U2AF homology motif), implicado en el ensamblaje del espliceosoma, el cual es un complejo molecular de ARN y proteínas encargado de eliminar intrones y unir los exones (*splicing*). Esta interacción promueve la translocación de RBM17 desde el citoplasma al núcleo y aumenta su estabilidad proteica mediante la inhibición de su degradación dependiente del sistema ubiquitina/proteasoma. El RBM17 al unirse al espliceosoma provoca un *splicing* alternativo (El *splicing* alternativo es un proceso mediante el cual un mismo pre-mARN puede procesarse de distintas maneras para generar diferentes mARNs permitiendo que un mismo gen produzca varias proteínas distintas al incluir o excluir diferentes exones durante el *splicing*). En concordancia, niveles elevados de RBM17 se observan en tejidos de CPT con alta expresión de 5´tiARN-Gly, resultados que han sido confirmados *in vivo* en modelos murinos.

¿Cómo es que los niveles altos de de RBM17 favorece el CPT? la proteína provoca un *splicing* alternativo de *MAP4K4* (gen que codifica una quinasa reguladora de la vía MAPK, la cual regula la migración, adhesión celular e inflamación) promoviendo la exclusión del exón 16 del ARN precursor de mARN de la *MAP4K4*. Esto da lugar a una quinasa de menor peso molecular, debido a la exclusión de dicho exón, pero con mayor actividad enzimática, provocando mayor activación de vías de señalización que favorecen la proliferación y migración celular (Ver Figura 2).

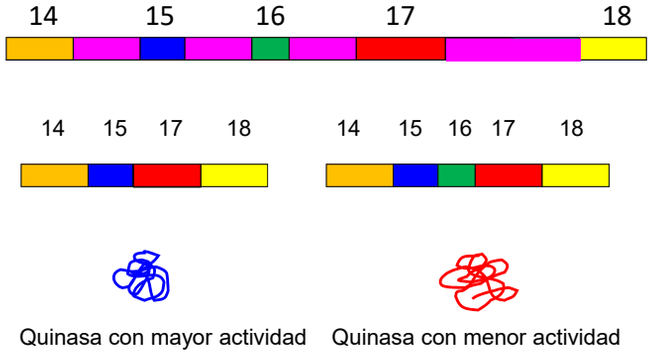
Consistentemente, la inhibición de 5´ tiARN-Gly en modelos tumorales derivados de células de CPT reduce la expresión de RBM17 y enlentece la progresión tumoral.

En conclusión, 5´ tiARN-Gly está sobreexpresado en CPT y puede actuar como oncogén. Lo hace uniéndose a RBM17, estabilizando esta proteína, cambiando su localización y promoviendo *splicing* alteARNtivo de genes como *MAP4K4*, lo que conduce a mayor proliferación y migración celular (Ver Figura 3).

En 2022, Fu y col., analizaron cuatro pares de tejidos de CPT y TA mediante secuenciación de alto rendimiento, utilizando muestras obtenidas de 50 pacientes. Los autores identificaron un nuevo fragmento derivado del extremo 5′ del tARN, denominado tRF-1:30-Gly-CCC-3 (tRF-30), cuya expresión se encontraba significativamente disminuida en tejidos tumorales en comparación con TA. tRF-30 no debe confundirse con el fragmento previamente descrito, correspondiente a una mitad de tARN. Estos resultados fueron posteriormente validados mediante qRT-PCR en treinta pares de tejidos tumorales y sus respectivos TA[12].

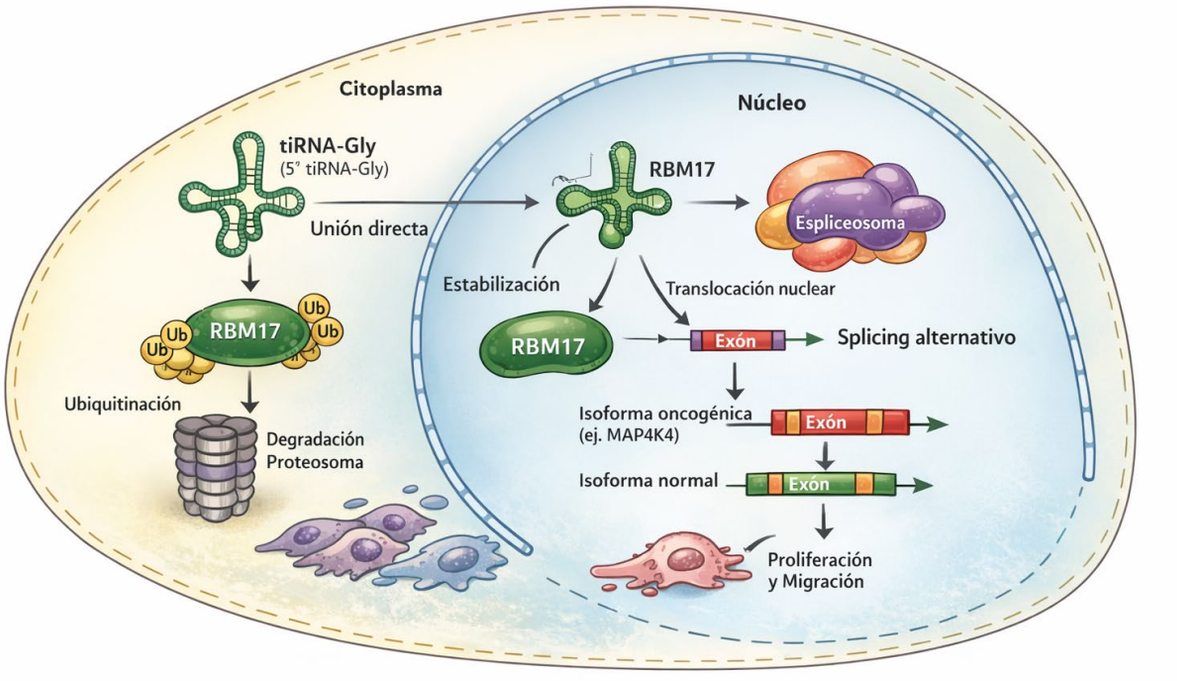
Ensayos de viabilidad celular mostraron que la sobreexpresión de tRF-30 redujo significativamente la proliferación de líneas celulares humanas de CPT (BCPAP y KTC1). Por el contrario, la inhibición de tRF-30 incrementó notablemente la viabilidad celular.

Figura 2. Remoción de exones intrones alternativos para *MAP4K4*.



Para una mayor simplicidad se muestran solo los exones del 14 al 18-

Figura 3. El 5´tiARN-Gly por un lado aumenta la proteína RBM17 y por el otro su translocación, lo que da lugar a un *splicing* alternativo de *MAP4K4* hacia una isoforma asociada a mayor actividad/efecto pro-tumoral, según lo demostrado en el trabajo original[11].



En modelos murinos implantados con células tumorales, transfectadas o no con tRF-30, los volúmenes y pesos tumorales disminuyeron significativamente en el grupo tRF-30 en comparación con el grupo control luego de cinco semanas de implantación.

En relación con su mecanismo de acción, ensayos de ARN *pull-down*, espectrometría de masas y *Western blot* demostraron que tRF-30 interactúa directamente con la enzima piruvato carboxilasa (PC), una enzima dependiente de biotina. Esta interacción produjo una marcada disminución de los niveles de proteína PC sin alterar los niveles de su mARN, lo que sugiere un mecanismo de regulación postranscripcional probablemente asociado a degradación proteica.

La PC cataliza la carboxilación del piruvato a oxalacetato y se la ha relacionado con la reprogramación metabólica en múltiples modelos de cáncer mediante la reposición de los intermediarios del ciclo de Krebs[13]. De hecho, se ha observado que la expresión de PC se encuentra aumentada tanto en tejidos tumorales como en muestras obtenidas por aspiración con aguja fina de CPT con metástasis en ganglios linfáticos [14].

En resumen, estos hallazgos demuestran que un fragmento de tARN puede actuar como supresor tumoral no regulando genes, sino uniéndose directamente a una enzima metabólica como PC, alterando el flujo del ciclo de Krebs y limitando el crecimiento tumoral (Ver Figura 4).

El fragmento tRF-18 derivado del tARN de serina también se encuentra involucrado en el CPT. Lu y col. observaron que este fragmento estaba aumentado en 35 de 41 pacientes con CPT en comparación con los tejidos normales adyacentes. Además, encontraron que tRF-18 presentaba niveles elevados en líneas celulares de CPT respecto de líneas celulares tiroideas normales. En conjunto, estos resultados sugieren que tRF-18 se encuentra sobreexpresado tanto en tejidos tumorales como en células de CPT[15].

En ensayos de conteo celular, la inhibición de tRF-18 en líneas celulares de CPT disminuyó la viabilidad celular. Por otra parte, el análisis mediante citometría de flujo demostró que la inhibición de tRF-18 incrementaba la tasa de apoptosis. A su vez, los análisis por *Western blot* revelaron un aumento en los niveles de la proteína proapoptótica BAX y una disminución de la proteína antiapoptótica BCL-2.

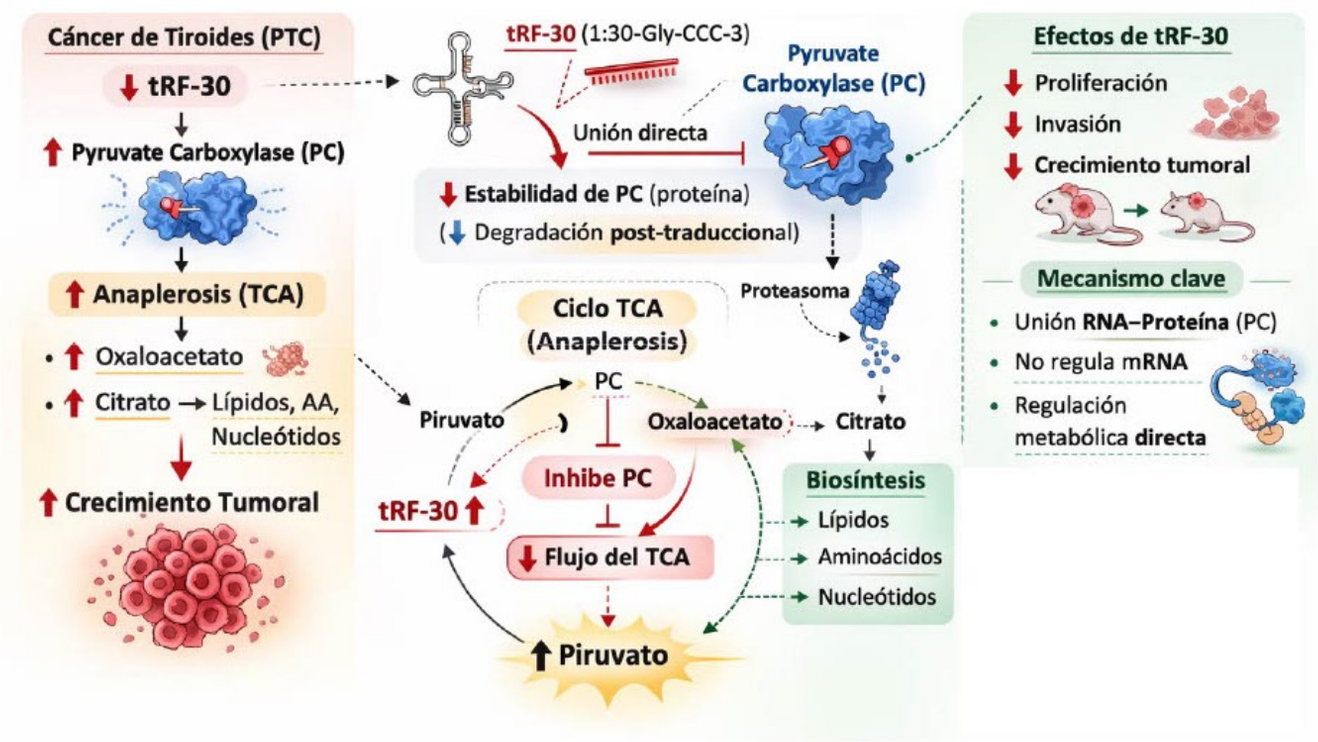
Mediante ensayos *in vivo*, se pudo observar que la inyección subcutánea, en ratones *nude*, de células TPC-1 transfectadas con un inhibidor de tRF-18 dio lugar al desarrollo de tumores de menor tamaño en comparación con el grupo control.

Tal como se mencionó previamente, los tRFs pueden actuar de manera similar a los miARNs, participando en el silenciamiento traduccional del mARN, por lo tanto, los autores realizaron análisis bioinformáticos para identificar posibles genes blanco de tRF-18 y seleccionaron cinco candidatos principales para su posterior análisis. Entre ellos, *KIF1B* fue el único que mostró una disminución de expresión en tejidos de CPT, resultados que también fueron corroborados en líneas celulares. Como era de esperar, los niveles de la proteína KIF1B aumentaron tras la inhibición de tRF-18.

KIF1B pertenece a la familia de las kinesinas, proteínas involucradas en el transporte de mitocondrias y vesículas sinápticas a lo largo de los axones. Sin embargo, también se ha descrito su función como gen supresor tumoral en diversos tipos de cáncer[16].

Los resultados obtenidos sugieren que tRF-18 inhibe la apoptosis

Figura 4. tRF-30 está disminuido en CPT. tRF-30 presenta efectos supresores del crecimiento tumoral en los modelos estudiados



celular mediante la represión de KIF1B. En los ensayos de conteo celular la viabilidad inhibida por el inhibidor de tRF-18 se recuperó mediante la inactivación de KIF1B.

Se puede concluir por lo tanto que tRF-18 promueve la proliferación celular al actuar sobre la proteína proapoptótica KIF1B en el CPT (Ver Figura 5).

Los tARN, al igual que otros tipos de ARN, pueden sufrir una amplia variedad de modificaciones postranscripcionales[17]; hasta la fecha se han descripto más de 170, entre ellas múltiples modificaciones por metilación[18,19,20]. Diversos estudios han demostrado que estas modificaciones participan en el desarrollo y progresión de tumores tiroideos. Sin embargo, dado que estas modificaciones no constituyen el foco específico de esta revisión, no serán analizados en profundidad. No obstante, merece destacarse el trabajo de Zhou y col.[21], quienes establecieron un vínculo entre la epitranscriptómica de los tARN y la progresión del carcinoma anaplásico de tiroides (CAT). Los autores observaron una disminución de DNMT2, una metiltransferasa de tARN, en muestras de CAT, lo que conduce a una menor metilación de tARN-Gly. Esta hipometilación favorece su fragmentación mediada por angiogenina y el consecuente aumento de 5´tiARN-Gly, los cuales se expresan en altos niveles en las células tumorales.

Adicionalmente, los autores observaron que una elevada expresión de *DNMT2* se asociaba con una mayor supervivencia libre de progresión. Mediante el análisis de bases de datos públicas de expresión génica y la evaluación bioinformática del microambiente inmune tumoral, demostraron que la expresión de *DNMT2* se correlacionaba negativamente con diversas poblaciones celulares inmunosupresoras, particularmente con los linfocitos T reguladores (Tregs). Este hallazgo resulta de interés, ya que se ha descrito que los tumores tiroideos presentan una mayor infiltración de Tregs en comparación con el tejido tiroideo normal[22]. Asimismo, demostraron que la disminución de la expresión de *DNMT2* favorece la proliferación de células CAT, mientras que su sobreexpresión incrementa la sensibilidad a la doxorrubicina. Por otra parte, el análisis por *Western blot* de proteínas asociadas a la transición epitelio-mesenquimal (EMT) reveló que la inhibición de *DNMT2* induce la activación de esta vía. Aunque los mecanismos involucrados no han sido completamente dilucidados, el trabajo identifica a hnRNPH1 como una proteína blanco de 5'tiARN-Gly y sugiere que la modulación del *splicing* dependiente de esta proteína podría contribuir a la activación de EMT y a la inmunoevasión tumoral, incluyendo la regulación de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), una importante molécula inmunoinhibidora. En consecuencia, las células tumorales pierden características epiteliales, como la adhesión celular, y adquieren un fenotipo mesenquimal caracterizado por una mayor capacidad migratoria, invasiva y metastásica. Finalmente, utilizando modelos *in vivo*, los autores demostraron que la sobreexpresión de *DNMT2* inhibe el crecimiento tumoral en ratones atímicos y reduce significativamente la formación de metástasis pulmonares en un modelo experimental de CAT, reforzando su papel como potencial supresor tumoral.

En conclusión, este trabajo aporta evidencia de que *DNMT2* desempeña un papel supresor en el carcinoma anaplásico de tiroides. La pérdida de su expresión favorece un fenotipo tumoral más agresivo, caracterizado por un aumento de la proliferación celular, la invasión, la capacidad metastásica y la

Figura 5. tRF-18 está aumentado en CPT. tRF-18 inhibe la apoptosis promoviendo la proliferación celular.

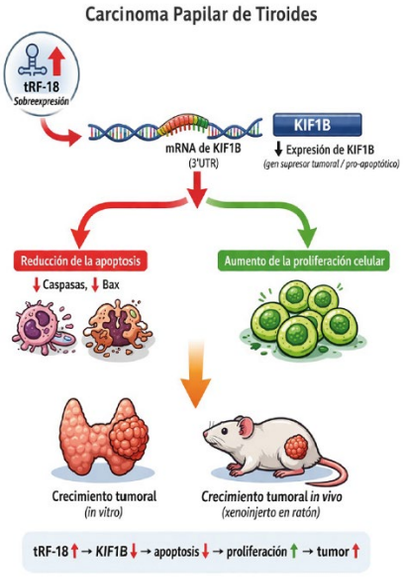


Figura 6. Modelo propuesto de regulación epitranscriptómica mediada por *DNMT2* en cáncer tiroideo anaplásico. *DNMT2* estabiliza tARN-Gly-GCC mediante metilación m5C, limitando la generación oncogénica de 5'tiARN-Gly-GCC y suprimiendo programas de EMT, progresión tumoral e inmunosupresión.

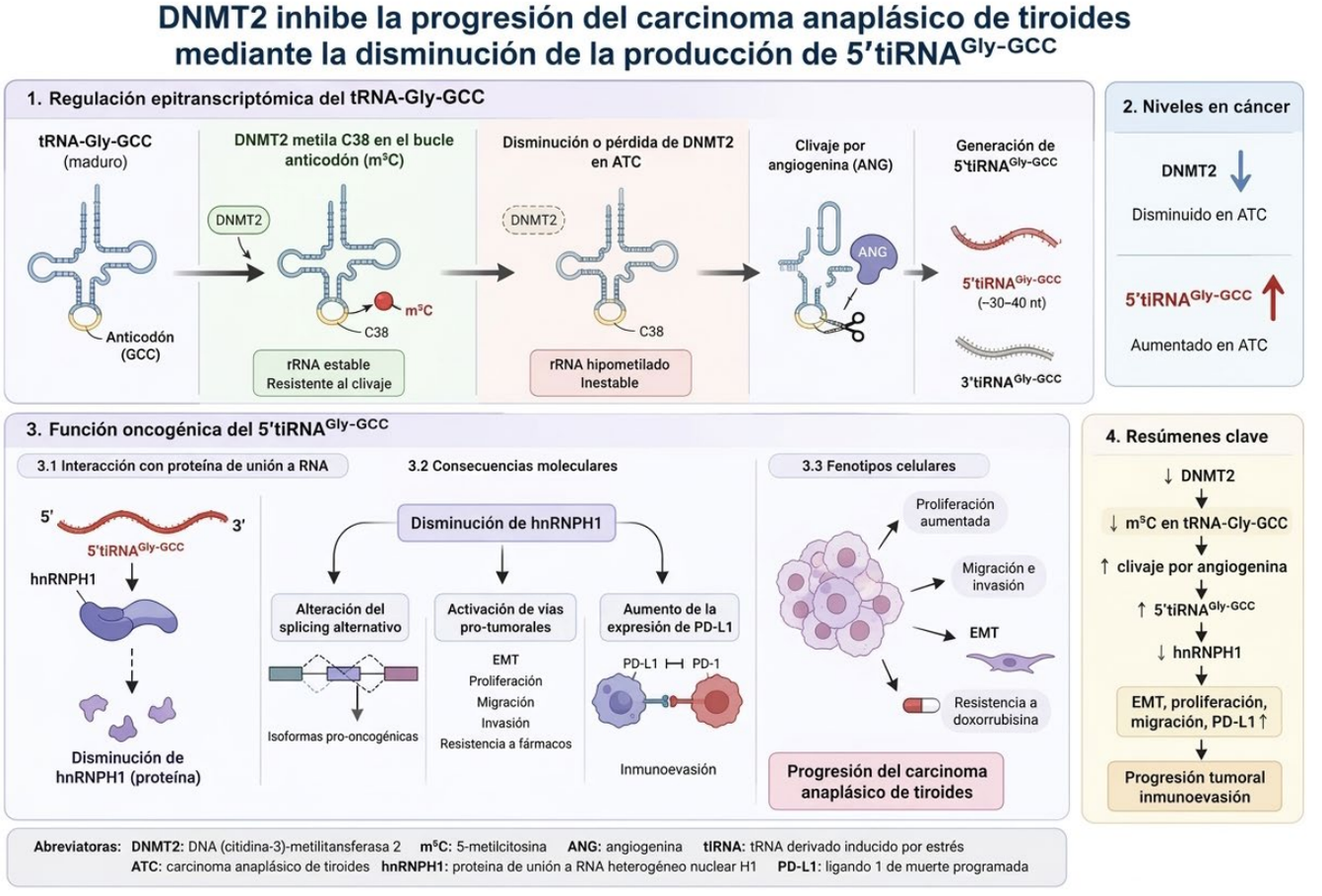
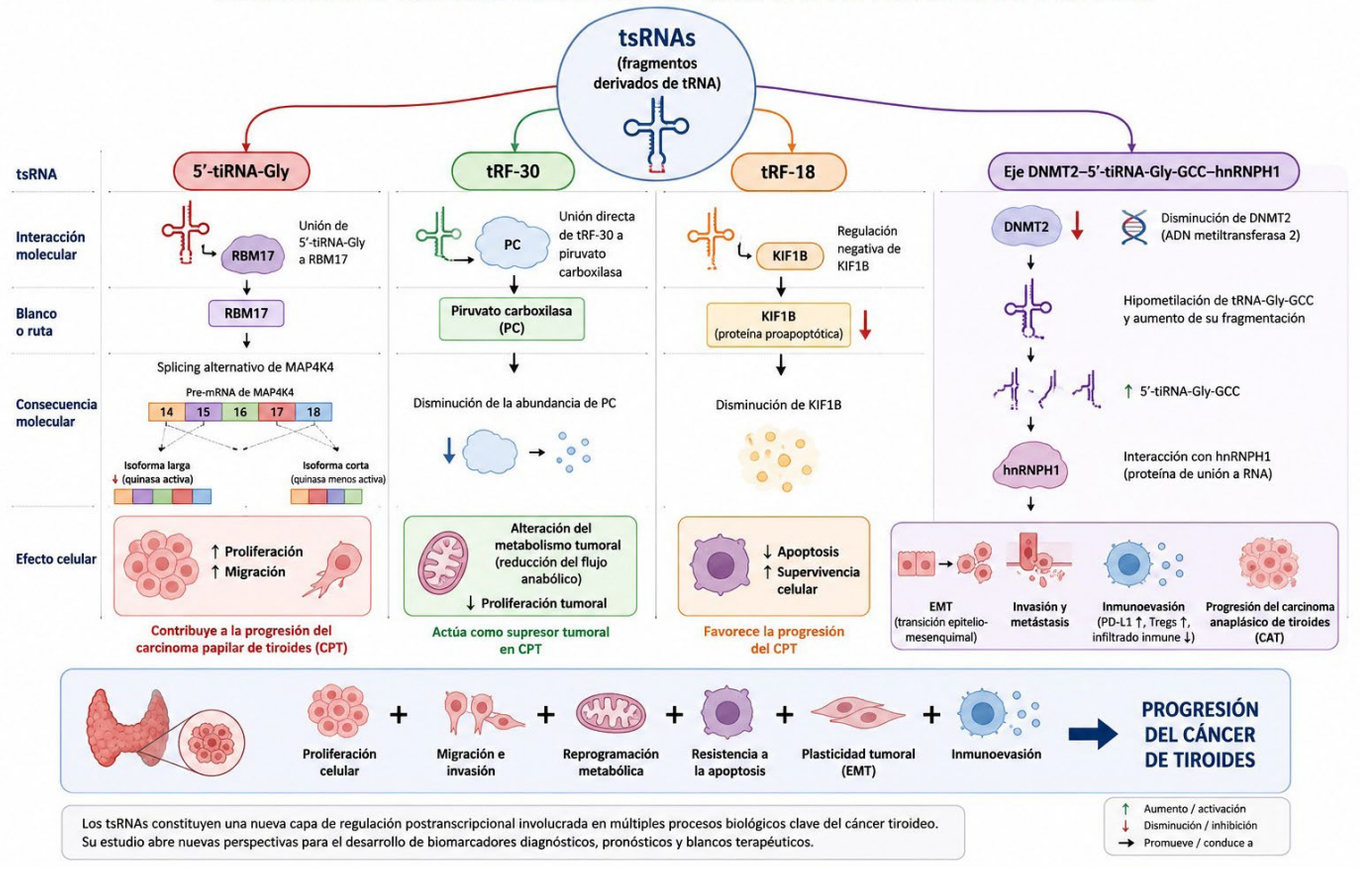


Tabla 1. Resumen de los trabajos analizados.

tsARN	Tipo Histológico	Expresión en Cáncer Tiroideo	Blanco molecular	Efecto
5'tiARN-Gly [11]	Papilar	↑	RBM17	Proliferación y migración
tRF-30 [12]	Papilar	↓	PC	Supresor tumoral
tRF-18 [15]	Papilar	↑	KIF1B	Inhibe apoptosis
5'tiARN-Gly [21]	Anaplásico	↑	hnRNPH1	EMT e inmunidad

Figura 7. Mecanismos moleculares de los tsRNAs en cáncer de tiroides



resistencia a la quimioterapia. Asimismo, los tumores con baja expresión de *DNMT2* presentan una mayor infiltración de células inmunosupresoras, particularmente Tregs, lo que sugiere que la disminución de esta enzima podría contribuir al establecimiento de un microambiente tumoral inmunosupresor y favorecer los mecanismos de escape inmune. En este contexto, resulta de interés que, en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides avanzado y opciones terapéuticas limitadas, el ensayo clínico multicéntrico de fase II GETNE-DUTHY haya demostrado beneficios clínicos significativos con la combinación de Durvalumab (inhibidor de PD-L1) y Tremelimumab (inhibidor de CTLA-4). El estudio, que buscó alternativas para enfermedades refractarias, logró una tasa de respuesta objetiva del 33% al bloquear simultáneamente dos puntos de control inmunitario. Esta inmunoterapia dual representa una opción prometedora para mejorar la supervivencia en pacientes con opciones terapéuticas limitadas[23]. En conjunto, estos resultados sugieren que el eje DNMT2–5'tiARN-Gly-GCC-hnRNPH1 no solo participa en la regulación de la proliferación y la plasticidad tumoral, sino también en la modulación del microambiente inmune, constituyéndose en una potencial fuente de biomarcadores y blancos terapéuticos para el tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides (Ver Figura 6).

CONCLUSIONES

Los fragmentos derivados de tARNs (tsARNs) se encuentran desregulados en diversas patologías, y el cáncer no constituye una excepción. En la presente revisión se resumen los estudios realizados en cáncer de tiroides. Si bien el número de trabajos publicados aún es limitado, los resultados obtenidos hasta el

momento sugieren un papel relevante de estas moléculas en el desarrollo y progresión tumoral. La bibliografía consultada abarca hasta julio de 2026.

A diferencia de los miARNs, y al igual que otros ARNs no codificantes como los circARNs y los lncARNs, los tsARNs presentan una gran diversidad de mecanismos de acción, tal como se evidencia en los estudios aquí descriptos. En este contexto, recientemente se desarrolló una metodología específica capaz de cuantificar simultáneamente la abundancia y las modificaciones presentes en moléculas de tARN en un único paso analítico[24].

En relación con su potencial aplicación diagnóstica, actualmente no existen tRFs aprobados ni incorporados en guías clínicas, lo que refleja un grado de desarrollo todavía inferior al alcanzado por los miARNs, cuyo estudio y validación clínica llevan más de 15 años de evolución. De hecho, en la actualidad existen paneles moleculares basados en miARNs utilizados en el diagnóstico del cáncer de tiroides. Entre ellos se destaca ThyraMIR v2, que suele emplearse en combinación con ThyGeNEXT, un panel que integra mutaciones en ADN (BRAF, RAS, RET, entre otras), fusiones génicas y perfiles de expresión de miARNs[25].

Por otra parte, mir-THYpe, desarrollado en Brasil, constituye un clasificador molecular destinado a nódulos tiroideos con citología indeterminada (Bethesda III y IV). Inicialmente, este test analizaba exclusivamente perfiles de miARNs, aunque posteriormente incorporó la detección de mutaciones como BRAF V600E y alteraciones en el promotor de TERT[26]. Otro test basado en miARNs fue RosettaGX Reveal; sin embargo, en la actualidad su utilización ha quedado prácticamente relegada de la práctica clínica habitual.

En conjunto, estos antecedentes ponen de manifiesto la notable complejidad funcional de los tsARNs y destacan su potencial relevancia en la regulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos, particularmente en el contexto tumoral. Sin embargo, aún persisten numerosos interrogantes acerca de sus mecanismos de acción específicos, sus blancos moleculares y su contribución precisa en distintos escenarios biológicos. Aunque estos mecanismos son complejos, su importancia radica en que alteraciones en estas vías pueden favorecer la progresión tumoral o generar biomarcadores detectables en sangre. En este sentido, resulta necesario continuar profundizando su estudio, tanto para comprender mejor su papel en la biología del cáncer como para evaluar su posible utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Charidemou E, Papaneophytou C.** Non-coding RNAs in cancer: decoding regulatory networks for liquid biopsy applications. *Genes (Basel).* 2026;17(4):446. doi:10.3390/genes17040446.

2. **Speer J, Gehrke CW, Kuo KC, Waalkes TP, Borek E.** tRNA breakdown products as markers for cancer. *Cancer.* 1979;44(6):2120-2123. doi:10.1002/1097-0142(197912)44:6<2120::AID-CNCR2820440623>3.0.CO;2-6.

3. **Godoy PM, Bhakta NR, Barczak AJ, Cakmak H, Fisher S, MacKenzie TC,** *et al.* Large differences in small RNA composition between human biofluids. *Cell Rep.* 2018;25(5):1346-1358. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.014.

4. **Xie Y, Yao L, Yu X, Ruan Y, Li Z, Guo J.** Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):109. doi:10.1038/s41392-020-00217-4.

5. **Fang B, Wang K, Li Y, Li B, Chen X, Wang K,** *et al.* Understanding tsRNAs: from classification to disease mechanisms. *iScience.* 2025;28(6):112614. doi:10.1016/j.isci.2025.112614.

6. **Juvenal GJ.** Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2014;51(2):66-74. [Disponible en: http://hdl.handle.net/11336/35801.][Último acceso: 15/09/2026]

7. **Pallante P, Battista S, Juvenal GJ, Fusco A.** Desregulación de la expresión de microARNs en el carcinoma papilar de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2014;51(4):205-212. [Disponible en: https://nuclea.cnea.gob.ar/bitstreams/1fe2167f-f23e-4c1a-9c5b-46b151a7fac0/download] [Último acceso: 15/09/2026]

8. **Shan S, Wang Y, Zhu C.** A comprehensive expression profile of tRNA-derived fragments in papillary thyroid cancer. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(3):e23664. doi:10.1002/jcla.23664.

9. **Do AN, Magesh S, Uzelac M, Chen T, Li WT, Bouvet M,** *et al.* Computational analysis suggests that AsnGTT 3'-tRNA-derived fragments are potential biomarkers in papillary thyroid carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10631. doi:10.3390/ijms251910631.

10. **Zane M, Agostini M, Enzo MV, Casal Ide E, Del Bianco P, Torresan F,** *et al*. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAF(V600E): a non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(8):723-730. doi:10.1016/j.biopha.2013.06.007.

11. **Han L, Lai H, Yang Y, Hu J, Li Z, Ma B,** et al. A 5'-tRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):222. doi:10.1186/s13046-021-02024-3.

12. **Fu B, Lou Y, Lu X, Wu Z, Ni J, Jin C,** *et al.* tRF-1:30-Gly-CCC-3 inhibits thyroid cancer via binding to PC and modulating metabolic reprogramming. *Life Sci Alliance*. 2024;7(3):e202302285. doi:10.26508/lsa.202302285.

13. **Sheng Y, Chen Y, Zeng Z, Wu W, Wang J, Ma Y,** *et al.* Identification of pyruvate carboxylase as the cellular target of natural bibenzyls with potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma via metabolic reprogramming. *J Med Chem.* 2022;65(1):460-484. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01605.

14. **Liu C, Zhang L, Liu Y, Zhao Q, Pan Y, Zhang Y.** Value of pyruvate carboxylase in thyroid fine-needle aspiration wash-out fluid for predicting papillary thyroid cancer lymph node metastasis. *Front Oncol*. 2021;11:643416. doi:10.3389/fonc.2021.643416.

15. **Lu X, Wu W, Sun D, Sang J.** tRNA-derived fragment tRF-18 facilitates cell proliferation and inhibits cell apoptosis via modulating KIF1B in papillary thyroid carcinoma. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2022;32(5):21-31. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022040682.

16. **Ando K, Yokochi T, Mukai A, Wei G, Li Y, Kramer S,** *et al.* Tumor suppressor KIF1Bβ regulates mitochondrial apoptosis in collaboration with YME1L1. *Mol Carcinog.* 2019;58(7):1134-1144. doi:10.1002/mc.22997.

17. **Artika IM, Arianti R, Demény MÁ, Kristóf E.** RNA modifications and their role in gene expression. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1537861. doi:10.3389/fmolb.2025.1537861.

18. **Ding Y, Feng Z, Chen G, Liu Y, Zhu Y, Cao K.** TRMT6/TRMT61A-mediated tRNA m1A modification enhances protein translation and activates the IRE1α-XBP1s pathway to promote anaplastic thyroid cancer progression. *Cell Mol Biol Lett*. 2026;31(1):33. doi:10.1186/s11658-026-00863-6.

19. **Li P, Wang W, Zhou R, Ding Y, Li X.** The m5C methyltransferase NSUN2 promotes codon-dependent oncogenic translation by stabilising tRNA in anaplastic thyroid cancer. *Clin Transl Med*. 2023;13(11):e1466. doi:10.1002/ctm2.1466.

20. **Li W, Xie R, Chen H, Lin J, Zhong M, Zhang J,** *et al*. METTL1-mediated m7G tRNA modification drives papillary thyroid cancer progression and metastasis by regulating the codon-specific translation of TNF-α. *Cell Death Dis*. 2025;16(1):378. doi:10.1038/s41419-025-07716-8.

21. **Zhou R, Li B, Cao M, Wu Z, Xia F, Li X.** DNMT2 inhibits anaplastic thyroid cancer progression by downregulating 5'tiRNA(Gly-GCC) production. *Cell Death Dis.* 2026;17(1):240. doi:10.1038/s41419-026-08488-5.

22. **Zheng X, Sun R, Wei T.** Immune microenvironment in papillary thyroid carcinoma: roles of immune cells and checkpoints in disease progression and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2024;15:1438235. doi:10.3389/fimmu.2024.1438235.

23. **Capdevila J, HeARNndo J, Molina-Cerillo J, Plana Serrahima M, Taberna Sanz M, Castelo B,** *et al.* Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma: the phase II GETNE-DUTHY trial. *Nat Commun*. 2026;17(1):4891. doi:10.1038/s41467-026-71155-y.

24. **Lucas MC, Pryszcz LP, Medina R, Milenkovic I, Camacho N, Marchand V,** *et al*. Quantitative analysis of tRNA abundance and modifications by nanopore RNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2024;42(1):72-86. doi:10.1038/s41587-023-01743-6.

25. **Tumati A, Egan CE, Lee-Saxton YJ, Marshall TE, Lee J, Jain K,** *et al*. Clinical utility of a microRNA classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules with RAS mutations: a multi-institutional study. *Surgery.* 2024;175(1):234-240. doi:10.1016/j.surg.2023.07.042.

26. **Gregorio AARNut Lima E, Silveira Marcello K, Viana A, Knabben Ortellado D, Philippi de Los Santos G, Aust JR,** *et al.* ExteRNAl validation of a microRNA thyroid classifier: a real-world prospective study. *Eur Thyroid J.* 2025;14(6):e250105. doi:10.1530/ETJ-25-0105.

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

MACRÓFAGOS Y COLÁGENO EN LA EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO: MECANISMOS CELULARES, DIFERENCIAS SEXUALES Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS

Reyna-Villasmil E.[1] ***; Mejia-Montilla J.**[2]

[1] Departamento de investigación aplicada. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.
[2] Departamento de datos y análisis clínico. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 25 de julio de 2025
Revisión: 25 de mayo de 2026
Aceptado:16 de julio de 2026

Palabras clave:
Tejido adiposo
Macrófagos
Inflamación
Colágeno
Obesidad

RESUMEN

El tejido adiposo juega un papel crucial en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. La acumulación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en condiciones de obesidad está relacionada con un estado inflamatorio que compromete la funcionalidad del tejido. Los macrófagos, en particular, son clave en el proceso, pueden polarizarse hacia un fenotipo inflamatorio o antiinflamatorio. La sobreexpresión de factores como el HIF-1α en el contexto de la obesidad contribuye a la fibrosis del tejido adiposo y al deterioro de su plasticidad. Además, las diferencias entre sexos en la composición y actividad de los macrófagos pueden influir en la susceptibilidad a trastornos metabólicos. Las estrategias terapéuticas que buscan modular la función de los macrófagos y restaurar el equilibrio en la matriz extracelular son prometedoras. Estas pueden incluir el uso de antiinflamatorios y agentes antifibróticos destinados a reducir la inflamación y mejorar la respuesta insulínica. Entender la interacción entre el tejido adiposo, los macrófagos y la matriz extracelular es esencial para desarrollar enfoques más efectivos en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas. El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos celulares y moleculares que regulan la interacción entre macrófagos y colágeno durante la expansión del tejido adiposo, evaluando su impacto en la homeostasis metabólica, las diferencias sexuales en su comportamiento y las implicaciones terapéuticas en la obesidad.

Key words:
Adipose tissue
Macrophages
Inflammation
Collagen
Obesity

ABSTRACT

Adipose tissue plays a crucial role in regulating metabolism and energy homeostasis. The accumulation of collagen and other extracellular matrix components under obesity conditions is associated with an inflammatory state that impairs tissue functionality. Macrophages are key players in this process and can polarize toward either a pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotype. Overexpression of factors such as HIF-1α in the context of obesity contributes to adipose tissue fibrosis and the deterioration of its plasticity. Moreover, sex differences in macrophage composition and activity may influence susceptibility to metabolic disorders. Therapeutic strategies aimed at modulating macrophage function and restoring balance in the extracellular matrix show promise. These may include the use of anti-inflammatory and antifibrotic agents designed to reduce inflammation and improve insulin response. Understanding the interaction among adipose tissue, macrophages, and the extracellular matrix is essential for developing more effective approaches to treat obesity and its associated complications. The aim of this review was to analyze the cellular and molecular mechanisms regulating the interaction between macrophages and collagen during adipose tissue expansion, evaluating their impact on metabolic homeostasis, sex differences in behavior, and therapeutic implications in obesity.

***Autor de correspondencia:** sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La obesidad, cuya prevalencia continúa aumentando a nivel mundial, representa un factor de riesgo fundamental para una variedad de trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Esta realidad destaca la necesidad de profundizar en los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a estas patologías[1]. El tejido adiposo (TA), que durante mucho tiempo se consideró como un depósito de energía, se reconoce hoy como un órgano endocrino activo, con un papel clave en la regulación de procesos metabólicos e inflamatorios a nivel sistémico. Dentro de este entorno dinámico, los macrófagos y el colágeno, principal componente estructural de la matriz extracelular (ME), desempeñan funciones cruciales, especialmente durante la expansión del TA que acompaña al desarrollo de la obesidad[2]. El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos celulares y moleculares que regulan la interacción entre macrófagos y colágeno durante la expansión del tejido adiposo, evaluando su impacto en la homeostasis metabólica, las diferencias sexuales en su comportamiento y las implicaciones terapéuticas en la obesidad.

METODOLOGÍA

La selección de la literatura para esta revisión narrativa se ejecutó mediante el rastreo en la base de datos PubMed. Dicha búsqueda empleó términos controlados del vocabulario MeSH acoplados con los operadores booleanos (“Macrophages” OR “Adipose Tissue Macrophages”) AND (“Collagen” OR “Extracellular Matrix Remodeling”) AND (“Obesity” OR “Insulin Resistance”). En cuanto a los criterios de inclusión, se prefirieron artículos originales, datos de secuenciación celular y análisis que examinaran los mecanismos moleculares de la hipertrofia adiposa, el dimorfismo sexual en la meta-inflamación y las dianas terapéuticas de la remodelación estromal. Quedaron excluidos de este corpus los trabajos sin validación institucional o aquellos desalineados de la interacción inmunometabólica directa entre macrófagos y los componentes estructurales de la matriz extracelular.

RESULTADOS

Funciones inmunometabólicas de los macrófagos y su papel en el tejido adiposo

Los macrófagos, células efectoras del sistema inmunitario innato derivadas del linaje mieloide, ejecutan la defensa tisular mediante la depuración de patógenos, detritos celulares y partículas extrañas. Su función incluye la presentación de antígenos para activar la inmunidad adaptativa[3,5,6]. La plasticidad funcional de estas células permite la transición fenotípica entre el estado M1 (activación clásica, proinflamatoria) y el M2 (activación alternativa, antiinflamatoria)[3,4]. Mientras el fenotipo M1 secreta óxido nítrico, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6) acoplados a la degradación de la ME, las células M2 resuelven la inflamación y facilitan la cicatrización mediante la liberación de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta 1 (FCT-β1)[3,4,6,7].

Los macrófagos residentes en el TA (MRTA) representan la población inmunitaria mayoritaria y regulan la homeostasis metabólica[8]. La ontogenia de los MRTA basales revela un origen dual. Coexiste una fracción autorrenovable de origen embrionario (saco vitelino e hígado fetal) con un flujo homeostático de monocitos circulantes derivados de la médula ósea Ly6Chi en ratones o CD14++CD16- en humanos que infiltran el estroma[3]. El nicho adiposo controla la diferenciación celular mediante factores de crecimiento locales. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) dirige la supervivencia y autorrenovación basal; por el contrario, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos se induce ante el estrés tisular o la remodelación activa. En normopeso, las citocinas IL-4 e IL-13 dominan el microambiente y guían la polarización hacia el estado M2[3,8]. Esta señalización activa el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), factor de transcripción nuclear que induce el metabolismo oxidativo mitocondrial[8,9]. La activación de PPAR-gamma estabiliza la identidad antiinflamatoria y preserva la sensibilidad a la insulina adipocitaria a través de la secreción de IL-10 e IL-4, bloqueando la resistencia a la insulina (IR) mediada por FNT-α[8,9]. Los MRTA basales complementan esta actividad con la eliminación lisosomal de adipocitos senescentes mediante fagocitosis[6,8,9].

La expansión asociada a la obesidad altera la celularidad y el perfil secretores del tejido[9]. El incremento numérico de los MRTA converge con un cambio fenotípico hacia la polarización M1, instaurando una inflamación crónica de bajo grado vinculada a la insulinorresistencia sistémica[10]. En este contexto patológico, la fagocitosis exacerbada de adipocitos necróticos genera estructuras en corona, configuraciones celulares que perpetúan la inflamación local y alteran la homeostasis lipídica y la función lisosomal del tejido[8,9].

Colágeno y su papel estructural en el tejido adiposo

Componente mayoritario de la ME en el TA, el colágeno se organiza en una jerarquía estructural donde cada isoforma desempeña funciones diferenciadas para la viabilidad tisular. Esta superfamilia representa entre el 25% y el 30% de la masa proteica total en mamíferos, proporcionando soporte mecánico y estabilidad estructural[11]. De las 28 variantes identificadas, la distribución y densidad varían según la demanda funcional del tejido[12].

En el estroma predomina la fracción fibrilar. Los tipos I y III constituyen el núcleo de esta arquitectura; mientras el tipo III establece la red de fibras reticulares que preserva la cohesión y flexibilidad intercelular, el tipo I provee el armazón tridimensional que restringe la plasticidad del tejido. En la periferia celular, la distribución cambia. El colágeno tipo IV se localiza exclusivamente en la membrana basal de cada adipocito, donde opera como interfaz funcional para la señalización celular[12]. A este complejo se acopla el colágeno tipo VI, cuya función es fijar molecularmente la membrana basal a la matriz intersticial fibrilar circundante[13]. La homeostasis estromal depende, por tanto, de la compartimentalización precisa de estas macromoléculas, cuyas propiedades se sintetizan en la Tabla 1.

Dentro del TA, el colágeno forma parte esencial de la ME, donde

Tabla 1. Tipos de colágenos y sus principales características.

Tipo de colágeno	Abundancia / Jerarquía en el TA	Localización anatómica exacta	Función mecánica y celular primaria
Tipo I	Abundante (Fibrilar, estructural)	Matriz intersticial estromal tridimensional	Soporte mecánico, resistencia y modulación de la arquitectura tisular.
Tipo III	Predominante (Fibrilar mayoritario)	Fibras reticulares intersticiales	Cohesión celular, flexibilidad y organización del microambiente.
Tipo IV	Especializado (No fibrilar)	Membrana basal pericelular del adipocito	Interfaz funcional y soporte crítico para la supervivencia celular.
Tipo VI	Especializado (Microfibrilar)	Zona de transición estroma-membrana basal	Anclaje de la membrana basal pericelular a la matriz extracelular circundante.

proporciona soporte físico a los adipocitos y regula procesos celulares como la proliferación y la diferenciación[14]. El colágeno tipo I es el más abundante en esta matriz, formando una red tridimensional que da estructura al TA y modula su arquitectura funcional[14,15]. Cada adipocito está envuelto por una delgada capa especializada de ME, conocida como membrana basal, que es rica en colágeno tipo IV. Esta estructura resulta fundamental para la supervivencia celular y actúa como una interfaz funcional entre el adipocito y la matriz intersticial. El colágeno tipo VI colabora con el tipo IV, facilitando el anclaje de la membrana basal a la ME circundante. Por su parte, el colágeno tipo III, que forma parte de las fibras reticulares, contribuye a mantener la cohesión y organización de los adipocitos dentro del tejido[16].

Más allá de su función estructural, el colágeno también participa en procesos celulares como adhesión, migración, morfogénesis y cicatrización[17]. Diversos estudios han señalado que el colágeno tipo III es el más abundante en el TA, seguido por los tipos I, IV, VI y V. Su presencia en la ME adiposa favorece tanto la proliferación como la diferenciación celular, que subraya su papel dinámico en la regulación del microambiente tisular[13].

Caracterización funcional y anatómica del tejido adiposo

La homeostasis metabólica sistémica depende de la regulación endocrina y la actividad metabólica del TA. Este órgano regula el balance energético mediante el almacenamiento de lípidos o la secreción de adipocinas[2,7]. En mamíferos, la especialización tisular divide al TA blanco (TAB), enfocado en la reserva energética, del TA marrón (TAM), responsable de la termogénesis adaptativa disipadora de calor por acción de la termogenina. Entre estas estructuras emergen los adipocitos beige, células con plasticidad fenotípica capaces de adquirir propiedades termogénicas ante el estímulo beta-adrenérgico o la exposición al frío[2].

Un balance energético positivo sostenido induce la expansión celular del tejido para evitar la lipotoxicidad ectópica. La remodelación sigue dos vías fisiopatológicas divergentes: la hiperplasia fisiológica y la hipertrofia patológica. Durante un excedente calórico controlado, la vía hiperplásica recluta y diferencia progenitores estromales, manteniendo la integridad de la ME y un microambiente antiinflamatorio dominado por macrófagos M2. El crecimiento hipertrófico, en cambio, expande alométricamente los adipocitos preexistentes. Al superarse el límite de difusión del oxígeno se estabiliza el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1alfa). Esta vía activa la transcripción anómala de colágenos fibrilares e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (ITMP). El tejido deriva entonces en fibrosis, infiltración de macrófagos M1 y insulinorresistencia[2,4].

La localización anatómica compartimentaliza esta respuesta entre el TA subcutáneo (TAS) y el TA visceral (TAV)[7]. El TAS actúa como el reservorio fisiológico principal; su tendencia a la hiperplasia y a la remodelación ordenada de la ME atenúa el impacto metabólico[18]. El TAV exhibe una propensión temprana hacia la hipertrofia, la metainflamación y la fibrosis, vinculándose con el desarrollo de patologías metabólicas[18]. Estas divergencias fenotípicas podrían derivar de disparidades intrínsecas en la composición celular, los perfiles de expresión génica y el potencial angiogénico de cada depósito[19].

Remodelación inmunometabólica y dinámica del colágeno durante la expansión del tejido adiposo

La expansión del TA como respuesta al aumento de peso es un proceso dinámico que involucra una compleja interacción entre adipocitos, células inmunitarias y componentes de la ME. A medida que el tejido crece, los adipocitos hipertrofiados liberan señales quimiotácticas que favorecen el reclutamiento de macrófagos. Entre estas señales, destaca la interacción de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1) con su receptor CCR2, un mecanismo clave para atraer y acumular MRTA, especialmente en el contexto de obesidad[8,10,20]. En las etapas iniciales de expansión, bajo condiciones fisiológicas, predominan los macrófagos M2, que participan en la remodelación del tejido y en el mantenimiento de la homeostasis local. Sin embargo, la aparición de un estado inflamatorio crónico rompe este equilibrio, dando lugar a un predominio de macrófagos M1, que contribuye a la disfunción inmunometabólica característica de la obesidad[10].

Un aspecto fundamental de este proceso es la remodelación eficiente de la ME, en particular la degradación controlada de las fibras de colágeno que rodean a los adipocitos en expansión. Esta remodelación permite tanto el crecimiento de los adipocitos existentes como la formación de nuevos adipocitos. Durante este proceso, aumenta la degradación del colágeno, en parte debido a la mayor actividad fagocítica de los macrófagos[21].

En el TAS, la pérdida de colágeno tipo I y la acumulación de sus fragmentos se asocian con la proliferación de macrófagos M2 residentes. Estos macrófagos presentan alta capacidad de endocitosis de colágeno, mediada por el receptor CD206, un

marcador característico del fenotipo M2[21,22]. Este mecanismo promueve una expansión tisular más ordenada y funcional.

Además de participar en la degradación del colágeno, los MRTA regulan su síntesis mediante la secreción de factores como el FCT-β1 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), que activan fibroblastos y estimulan la producción de componentes de la ME, incluido el colágeno[3]. Paralelamente, secretan metaloproteinasas de matriz (MPM), enzimas encargadas de degradar proteínas estructurales, cuya actividad está regulada por los ITMP[22]. El equilibrio entre MPM y ITMP es crucial para asegurar una remodelación controlada y funcional de la ME durante la expansión del TA.

Disfunción inmunometabólica y fibrosis del tejido adiposo en la obesidad

En la obesidad, la interacción regulada entre macrófagos y colágeno durante la expansión del TA se altera, lo que contribuye a la disfunción del tejido y al desarrollo de complicaciones metabólicas. Uno de los cambios más significativos es el incremento en la infiltración de macrófagos: mientras que en individuos con peso normal estos representan alrededor del 10% de las células del TA, en personas con obesidad esta proporción puede elevarse hasta el 50%[8,10]. Este incremento se acompaña de un cambio fenotípico, donde los MRTA pasan de un perfil antiinflamatorio M2 a un fenotipo proinflamatorio M1[10]. Esta transición es inducida por señales quimiotácticas provenientes de adipocitos hipertrofiados, niveles elevados de ácidos grasos libres y la aparición de hipoxia en zonas del tejido en expansión [8]. Estos factores intensifican la inflamación local y alteran la remodelación de la ME, agravando la disfunción inmunometabólica asociada a la obesidad.

La inflamación crónica de bajo grado modifica la composición de la ME, promoviendo una acumulación excesiva de colágeno y otros componentes que favorecen el desarrollo de fibrosis[14]. Esta fibrosis se manifiesta como un aumento en la rigidez del TA, lo que limita su capacidad de expansión y compromete su funcionalidad metabólica. Además, se ha observado una sobreexpresión de colágenos tipo I, III, IV, V y VI, relacionada con la hipoxia local inducida por la expansión tisular[23]. Esta condición activa el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1α), que estimula la síntesis de componentes de la ME y agrava el proceso fibrótico[24].

Los MRTA desempeñan un papel central en esta respuesta al secretar factores como FCT-β1 y FCDP, que activan fibroblastos residentes y estimulan la producción de colágeno y otros elementos de la ME[3]. Esta interacción entre inflamación, hipoxia y señalización celular crea un entorno propenso a la fibrosis, afectando tanto la estructura como la función metabólica del TA. El remodelado aberrante de la ME en la obesidad opera como un impulsor mecanicista de la patología celular[2,4]. El depósito excesivo de colágenos fibrilares (tipos I y III) y microfibrilares (tipo VI) incrementa la rigidez tensional del estroma. Esta alteración impone una restricción física que bloquea la expansión hiperplásica y el estiramiento del adipocito[4]. El confinamiento resultante genera un estrés mecánico intracelular crónico; la consecuencia directa es la disfunción adipocitaria, manifestada en el aumento de la lipólisis basal y la secreción anómala de adipocinas[2,4]. Adicionalmente, la rigidez estromal impide la expansión de la vasculatura al mismo ritmo que la masa celular, agravando la hipoxia local y estabilizando de forma permanente al HIF-1α[2].

Los fragmentos peptídicos derivados de la degradación incompleta del colágeno (producidos por el desequilibrio entre MPM e ITMP) actúan como matrikinas bioactivas[22]. Estos fragmentos solubles operan como señales quimiotácticas que se unen a receptores específicos en la membrana macrofágica, induciendo el reclutamiento de monocitos y su polarización hacia el fenotipo proinflamatorio M1[22,25]. Los macrófagos M1 sostienen la síntesis de citocinas proinflamatorias y factores profibróticos como el FCT-beta 1[3]. Este mecanismo establece un circuito de retroalimentación donde la inflamación crónica estimula un mayor depósito de colágeno rígido, consolidando la fibrosis tisular y la pérdida de la homeostasis metabólica[3,4].

Las alteraciones en la interacción entre macrófagos y colágeno tienen consecuencias metabólicas importantes. En el TA obeso, los macrófagos M1 secretan citocinas proinflamatorias que interfieren con la señalización de la insulina en los adipocitos, favoreciendo la insulinorresistencia[10]. Al mismo tiempo, estos macrófagos pierden eficiencia en la endocitosis de fragmentos de colágeno, lo que lleva a su acumulación en la ME. Este exceso de fragmentos puede estimular la proliferación de nuevos macrófagos y activar fibroblastos, promoviendo respuestas fibroinflamatorias que perpetúan el ciclo de inflamación y fibrosis[21]. Estudios en humanos han demostrado una asociación entre la sobreexpresión de colágeno tipo VI, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el aumento de marcadores de macrófagos en personas con obesidad[23]. En conjunto, estas alteraciones establecen un círculo vicioso caracterizado por inflamación crónica, depósito excesivo de colágeno, pérdida de plasticidad del TA y deterioro progresivo de la homeostasis metabólica.

Mensajeros moleculares y vías de señalización clave

La comunicación celular en el nicho adiposo opera mediante una red bidireccional donde el adipocito ejerce una regulación paracrina sobre el inmunofenotipo macrofágico, modulando la arquitectura de la ME[7]. En la obesidad, la secreción de leptina se eleva de forma proporcional a la masa grasa. Al unirse a la isoforma larga de su receptor (Ob-Rb) en los MRTA, esta adipocina desencadena la autofosforilación de la cinasa Jano 2 (JAK2) y la consecuente translocación nuclear del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3)[24]. Esta vía activa la transcripción de las citocinas proinflamatorias FNT-α, IL-6 e IL-1beta[24].

La señalización crónica por leptina induce además un estado de cebamiento *(priming)* metabólico. Ante el entorno hipóxico mediado por el HIF-1α, el interferón gamma, los ácidos grasos saturados y los ligandos del receptor tipo Toll 4, el sistema converge en la activación del factor nuclear kappa B (NF-kappaB) [24]. Este eje transcripcional consolida la polarización hacia el fenotipo M1 y sostiene la inflamación crónica de bajo grado. El proceso se amplifica quimiotácticamente mediante la PQM-1, responsable del reclutamiento de monocitos hacia el estroma[25]. Esta cascada patológica bloquea las acciones de la adiponectina, molécula que mitiga la disfunción inmunometabólica y promueve el fenotipo M2 en sinergia con el receptor gamma activado por el PPAR-gamma[6,7,22].

Esta homeostasis celular regula el recambio del colágeno en el TA a través de interacciones coordinadas entre macrófagos y fibroblastos. Los macrófagos M2 orquestan la síntesis de colágeno y la activación de fibroblastos mediante la vía del FCT-beta1[3]. En condiciones fisiológicas, la degradación y remodelación estructural dependen de las MPM, cuya catálisis es regulada por los ITMP[22]. Durante la transición disfuncional se activa el eje integrado por el receptor tipo lectina C Mincle y la citocina Oncostatina M. Esta vía media una interacción recíproca directa entre macrófagos y fibroblastos que desregula la transcripción de genes de colágeno y desencadena la fibrosis tisular[26].

Dimorfismo sexual en la inmunorregulación y remodelación del tejido adiposo

La evaluación del dimorfismo sexual en el tejido adiposo exige la comparación estricta entre depósitos de la misma localización anatómica, dado que los perfiles patogénicos de los TAV y TAS difieren en su origen, composición y comportamiento frente a la obesidad[27-30]. Ante un balance energético positivo o dietas ricas en grasas, las dinámicas de expansión y el microambiente inmunológico divergen profundamente entre sexos, lo que determina su susceptibilidad a trastornos metabólicos y al riesgo cardiovascular[31]. Las variaciones moleculares, la capacidad de expansión y el comportamiento fenotípico de los macrófagos controlados minuciosamente según el sexo y el sitio anatómico exacto de distribución se sintetizan detalladamente en la Tabla 2.

Frente al estrés metabólico, las hembras —tanto humanas como murinas— expanden el TAS principalmente mediante hiperplasia, aunque en respuestas a dietas lipídicas prolongadas también manifiestan una eficiente capacidad de hipertrofia en este depósito específico[30]. Esta expansión adaptativa cursa con una menor infiltración de macrófagos, respuestas inflamatorias más moderadas y una mejor sensibilidad a la insulina en comparación con los machos[30,32]. A nivel inmunológico, el tejido femenino exhibe concentraciones más elevadas de factores antiinflamatorios, como la proteína alfa similar a la resistina secretada por macrófagos, la cual se correlaciona con una mayor proporción de macrófagos M2 y eosinófilos[28]. Asimismo, los estrógenos ejercen un efecto inmunomodulador clave, actuando como un factor protector que regula la respuesta inflamatoria local[27], una ventaja que se extiende de manera favorable incluso en la obesidad asociada al envejecimiento[32].

El modelo cambia drásticamente en el sexo masculino, que muestra una clara propensión a la expansión hipertrófica del TAV. Este depósito, altamente vulnerable a la hipoxia, tiende a acumular una mayor cantidad de macrófagos[27], los cuales adoptan un fenotipo francamente proinflamatorio y poseen una mayor capacidad migratoria[28].

Estas diferencias en la capacidad de expansión se sustentan en una remodelación dimórfica de la ME y en la regulación del colágeno. Una pieza clave en este proceso es la MPM3; basalmente, sus valores de ácido ribonucleico mensajero son más altos en mujeres y específicamente en los depósitos subcutáneos. Sin embargo, su comportamiento ante el estrés nutricional es opuesto: una dieta alta en grasas incrementa la actividad de MPM3 en los machos, pero la reduce en las hembras[29].

En consecuencia, la ventaja metabólica femenina no deriva de un sesgo hormonal exclusivamente sistémico. Responde, en cambio, a una capacidad adaptativa e inmunorreguladora intrínseca de su tejido adiposo frente a la respuesta de los depósitos homólogos masculinos, una perspectiva esencial para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas personalizadas.

Estrategias terapéuticas dirigidas a macrófagos y colágeno en el tratamiento de la obesidad

Dado el papel central que juegan los macrófagos y el colágeno en la fisiopatología de los trastornos metabólicos asociados a la obesidad, ambos se han convertido en dianas terapéuticas de gran interés. Actualmente, diversas estrategias se orientan hacia restaurar la funcionalidad del TA mediante la modulación de la respuesta inmunitaria y la remodelación de la ME.

Entre las aproximaciones más prometedoras se encuentran aquellas dirigidas a inducir la polarización de los MRTA hacia un fenotipo antiinflamatorio M2, así como estrategias para inhibir la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos n1. Estas estrategias incluyen la modulación de vías de señalización clave, como Factor Nuclear Kappa B y Receptor tipo Toll 4 involucradas en la activación de los macrófagos[6].

Otras intervenciones terapéuticas se centran en regular la acumulación de colágeno en el TA. Esto comprende estimular su eliminación mediada por macrófagos y utilizar agentes antifibróticos que prevengan el depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la ME[21]. Una línea de investigación activa explora el uso de agonistas y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1, que

Tabla 2. Distribución anatómica y dimorfismo sexual en la fisiopatología del tejido adiposo durante la expansión metabólica.

Depósito anatómico	Fenotipo en varones / machos	Fenotipo en mujeres / hembras	Impacto metabólico diferencial
Tejido adiposo subcutáneo	Menor capacidad adaptativa a largo plazo; propensión temprana a la disfunción estromal.	Predominante y altamente plástico: Expansión por hiperplasia, mayor expresión de metaloproteinasa MMP3 y protección relativa por estrógenos.	Favorable en mujeres: Permite un almacenamiento lipídico seguro, limitando la lipotoxicidad sistémica.
Tejido adiposo visceral	Sitio preferencial de acumulación: Infiltración masiva de macrófagos M1 (hasta 50%), inflamación crónica de bajo grado y fibrosis por HIF-1α.	Menor acumulación relativa antes de la menopausia; concentraciones más elevadas de eosinófilos y macrófagos M2 protectores.	Desfavorable en varones: Estrecha asociación con resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y trastornos metabólicos.

han demostrado reducir la masa grasa, mejorar la sensibilidad a la insulina y modular la actividad de los macrófagos, contribuyendo así a un perfil metabólico más saludable[25].

Otra estrategia emergente se enfoca en intervenir sobre los fragmentos de colágeno con actividad biológica. Estos fragmentos, generados durante la remodelación de la ME, actúan como señales estructurales que modulan la activación de fibroblastos y macrófagos, constituyendo nuevas dianas terapéuticas para controlar la inflamación y la fibrosis asociadas a la obesidad[21].

A pesar de estos avances, persisten múltiples interrogantes que requieren mayor investigación. Es fundamental comprender con mayor precisión los mecanismos que regulan el reclutamiento y la polarización de macrófagos en los distintos depósitos adiposos y bajo diversas condiciones de estrés metabólico. Asimismo, se necesita una caracterización más detallada de las funciones específicas de los distintos tipos de colágeno en la arquitectura, funcionalidad y disfunción del TA.

CONCLUSIÓN

El TA depende de la interacción equilibrada entre macrófagos y colágeno. Los MRTA de tipo M2, con propiedades antiinflamatorias, ayudan a mantener un entorno que promueve la sensibilidad a la insulina y la homeostasis del tejido. El colágeno no solo proporciona el soporte estructural esencial para los adipocitos sino que también desempeña un papel crucial en la regulación de sus funciones celulares, permitiendo una expansión ordenada y funcional del TA cuando el cuerpo lo requiere. Sin embargo, en el contexto de la obesidad, este delicado equilibrio se altera. El TA experimenta una infiltración de macrófagos M1 proinflamatorios, lo que desencadena un estado de inflamación crónica de bajo grado. Esto lleva a una acumulación excesiva de colágeno y al desarrollo de fibrosis. Como resultado, el TA pierde su plasticidad y su capacidad de expandirse adecuadamente, lo que contribuye directamente a la resistencia a la insulina y a una disfunción metabólica sistémica, impactando negativamente la salud general del organismo.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Los autores queremos expresar que cada paso dado para llevar a cabo esta revisión ha estado alineado con las normas estipuladas por el Comité de Ética del Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck). Asimismo, hemos seguido las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más reciente. Nos complace destacar que los estudios considerados han adoptado prácticas que aseguran la integridad y el respeto hacia todos los participantes, cumpliendo a su vez con las normativas regulatorias vigentes.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores declaramos que no existen conflictos de interés en relación con este estudio. Nos aseguramos de que la investigación y la interpretación de los datos se hayan llevado a cabo de forma imparcial, sin que ninguna influencia externa hay podido comprometer la integridad del trabajo presentado.

FINANCIAMIENTO: Los autores certificamos que no hemos recibido ningún tipo de apoyo financiero, recursos materiales, equipos, personal de trabajo, ni contribuciones en especie de individuos, instituciones públicas o privadas para la realización de este estudio. Garantizamos que las conclusiones presentadas son el resultado exclusivo de nuestro esfuerzo científico y analítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Avogaro A.** Diabetes and obesity: The role of stress in the development of cancer. *Endocrine*. 2024;86(1):48-57. doi: 10.1007/s12020-024-03886-1.
2. **Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE.** The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2015;208(5):501-12. doi: 10.1083/jcb.201409063
3. **Yang XY, Li F, Zhang G, Foster PS, Yang M.** The role of macrophages in asthma-related fibrosis and remodelling. *Pharmacol Ther.* 2025;269:108820. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.1088204
4. **Lee MJ, Kim J.** The pathophysiology of visceral adipose tissues in cardiometabolic diseases. *Biochem Pharmacol.* 2024;222:116116. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116116.
5. **Engin AB.** Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity. Adv *Exp Med Biol*. 2017;960:327-343. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_14
6. **Gordon S, Martinez FO.** Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32(5):593-604. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
7. **Liu Y, Qian SW, Tang Y, Tang QQ.** The secretory function of adipose tissues in metabolic regulation. *Life Metab.* 2024;3(2):loae003. doi: 10.1093/lifemeta/loae003
8. **Liang W, Qi Y, Yi H, Mao C, Meng Q, Wang H, Zheng C.** The roles of adipose tissue macrophages in human disease. *Front Immunol*. 2022;13:908749. doi: 10.3389/fimmu.2022.908749.
9. **Kang H, Lee J.** Adipose tissue macrophage heterogeneity in the single-cell genomics era. *Mol Cells*. 2024;47(2):100031. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100031
10. **Hill AA, Reid Bolus W, Hasty AH.** A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. Immunol Rev. 2014; 262:134-152. doi: 10.1111/imr.12216
11. **Christian SL, Pallegar NK, Brown RJ, Viloria-Petit AM.** Collagen overlays can inhibit leptin and adiponectin secretion but not lipid accumulation in adipocytes. *PeerJ.* 2018; 6:e4641. doi: 10.7717/peerj.4641
12. **Gesta S, Guntur K, Majumdar ID, Akella S, Vishnudas VK, Sarangarajan R, Narain NR.** Reduced expression of collagen VI alpha 3 (COL6A3) confers resistance to inflammation-induced MCP1 expression in adipocytes. *Obesity* (Silver Spring). 2016; 24: 1695-703. doi: 10.1002/oby.21565

13. **Yamaoka H, Yamaoka K, Ishii H, Tanaka H, Yasuda M, Watanabe S, Hosoyamada M, Komuro Y.** Collagen isolated from human adipose tissue and its cellular affinity. *J Biochem*. 2025; 177:45-56. doi: 10.1093/jb/mvae073

14. **Jääskeläinen I, Petäistö T, Mirzarazi Dahagi E, Mahmoodi M, Pihlajaniemi T, Kaartinen MT, Heljasvaara R.** Collagens regulating adipose tissue formation and functions. *Biomedicines*. 2023; 11:1412. doi: 10.3390/biomedicines11051412

15. **de Sousa Neto IV, Durigan JLQ, da Silva ASR, de Cássia Marqueti R.** Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: Molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches. *Biology* (Basel). 2022; 11:765. doi: 10.3390/biology11050765

16. **Jia Y, Lacombe M, Muller C, Milhas D.** Adipose tissue and androgens: the ins and outs. *Adipocyte*. 2025; 14:2508885. doi: 10.1080/21623945.2025.2508885

17. **Ruiz-Ojeda FJ, Méndez-Gutiérrez A, Aguilera CM, Plaza-Díaz J.** Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20:4888. doi: 10.3390/ijms20194888.

18. **Dobre MZ, Virgolici B, Timnea O.** Key roles of brown, subcutaneous, and visceral adipose tissues in obesity and insulin resistance. *Curr Issues Mol Biol*. 2025; 47:343. doi: 10.3390/cimb47050343

19. **Keuper M.** On the role of macrophages in the control of adipocyte energy metabolism. *Endocr Connect*. 2019; 8:R105-R121. doi: 10.1530/EC-19-0016

20. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008; 3: 545-556. doi: 10.2217/17460875.3.5.545

21. **Vujičić M, Broderick I, Salmantabar P, Perian C, Nilsson J, Sihlbom Wallem C, Wernstedt Asterholm I.** A macrophage-collagen fragment axis mediates subcutaneous adipose tissue remodeling in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024; 121:e2313185121. doi: 10.1073/pnas.2313185121

22. **Thomas D, Apovian C.** Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017; 72:120-143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005

23. **Ruggiero AD, Key CC, Kavanagh K.** Adipose tissue macrophage polarization in healthy and unhealthy obesity. *Front Nutr.* 2021; 8:625331. doi: 10.3389/fnut.2021.625331

24. **Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S.** Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep.* 2023; 43:BSR20220200. doi: 10.1042/BSR20220200.

25. **Matz AJ, Qu L, Karlinsey K, Vella AT, Zhou B.** Capturing the multifaceted function of adipose tissue macrophages. *Front Immunol*. 2023; 14:1148188. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148188.

26. **Stansbury CM, Dotson GA, Pugh H, Rehemtulla A, Rajapakse I, Muir LA.** A lipid-associated macrophage lineage rewires the spatial landscape of adipose tissue in early obesity. *JCI Insight*. 2023; 8:e171701. doi: 10.1172/jci.insight.171701

27. **Chen KE, Lainez NM, Coss D.** Sex differences in macrophage responses to obesity-mediated changes determine migratory and inflammatory traits. *J Immunol.* 2021; 206:141-153. doi: 10.4049/jimmunol.2000490

28. **Li J, Ruggiero-Ruff RE, He Y, Qiu X, Lainez N, Villa P, Godzik A, Coss D, Nair MG.** Sexual dimorphism in obesity is governed by RELMα regulation of adipose macrophages and eosinophils. *Elife.* 2023; 12:e86001. doi: 10.7554/eLife.86001

29. **Wu Y, Lee MJ, Ido Y, Fried SK.** High-fat diet-induced obesity regulates MMP3 to modulate depot- and sex-dependent adipose expansion in C57BL/6J mice. Am J Physiol *Endocrinol Metab.* 2017; 312:E58-E71. doi: 10.1152/ajpendo.00128.2016

30. **Medrikova D, Jilkova ZM, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J.** Sex differences during the course of diet-induced obesity in mice: adipose tissue expandability and glycemic control. *Int J Obes* (Lond). 2012; 36:262-272. doi: 10.1038/ijo.2011.87

31. **Varghese M, Clemente J, Lerner A, Abrishami S, Islam M, Subbaiah P, Singer K.** Monocyte trafficking and polarization contribute to sex differences in meta-inflammation. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022; 13:826320. doi: 10.3389/fendo.2022.826320

32. **Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Abrishami S, Singer K.** Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging* (Albany NY). 2020; 12:1725-1746. doi: 10.18632/aging.102709

BD Ultra-Fine™ es ahora

Ultra-Fine™



NUEVA IMAGEN

Los mismos productos que conoces y en los que confías.

PRECISIÓN
Las agujas de 4mm reducen el riesgo de inyección intramuscular.*

CONFIANZA
Su pared ultrafina aumenta el flujo de insulina y requiere menos presión para inyectar.

COMODIDAD
Disminuye el dolor durante la inyección gracias a su punta de 5 biseles.

COMPATIBILIDAD
Compatible con los dispositivos de inyección tipo lapicera más utilizados.

UN SOLO USO
Se recomienda usarlas una sola vez, ya que dejan de ser estériles

Mismo producto

Misma calidad

PARA MÁS INFORMACIÓN
ESCANEAR AQUÍ

Material promocional creado exclusivamente para personal de salud con el objetivo de mantenerlo informado y orientarlo en su práctica.Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general. Agujas para lapicera para aplicación de insulina. Producto médico aprobado por la ANMAT PM 2804-2/PM 2804-1.Uso sin prescripción.Lea atentamente las indicaciones de uso. Ante la menor duda consulte a su médico.Fabricado por: embecta Penel Limited Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Ireland. Elaborador Legal: embecta Medical II LLC 300 Kimball Drive, Parsipanny, NJ 07054, USA. Importado y distribuido por: Celnova Argentina S.A.

*en comparación con agujas de 6mm o más.

Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 2010;26:1519-30. Aronson R, Gibney MA, Oza K, et al. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. Clin Ther. 2013;35(7):923-933. Pen Needle Compatibility Status Summary with Diabetes Care & Non-Diabetes Drug Delivery Devices. Document Number: 149OTH-0004-02 AD – Dated: Nov 2025 Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. Mayo Clin Proc. 2016; 91(9):1231–1255 Hirsch L, Gibney M, Berube J, Manocchio J. Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(2):328-335.

CELNOVA PHARMA

Celnova Argentina S.A.
San Vladimiro 3056, piso 2, San Isidro,
Buenos Aires, Argentina
www.celnova.com

embecta™

DBTA260301