
Expertos Invitados

ANALIZAN LA RELACION ENTRE LA DENSIDAD MINERAL OSEA Y EL RIESGO DE CANCER DE MAMA

Dr. Joseph M. Zmuda

Profesor Asistente, Departamento de Epidemiología, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh.

Ultimo trabajo publicado: *Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis*, Journal of the National Cancer Institute 93(12):930-936, 2001.

Pittsburgh, EE.UU. (**especial para SIIC**)

Las mujeres de edad avanzada con densidad mineral ósea elevada tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, especialmente de tipo avanzado, según demostró el **doctor Joseph Zmuda** en su investigación.

El equipo de trabajo de este experto, de la University of Pittsburgh, realizó un seguimiento de más de 8900 mujeres. Inicialmente, todas ellas tenían más de 65 años, y su densidad mineral ósea se determinó en tres sitios (la muñeca, el antebrazo y el tobillo).

Durante los seis años posteriores, los expertos registraron los casos de cáncer de mama en el grupo, y observaron que el riesgo de las mujeres en el cuartil de mayor densidad mineral ósea era 2.7 veces mayor que el de las que habían presentado valores menores. La magnitud del aumento del riesgo, además, fue mayor para los tumores de estadios más avanzados.

El **doctor Zmuda** explicó estos hallazgos a **SIIC** en una entrevista. Anteriormente, el experto publicó trabajos científicos en revistas tales como Journal of the National Cancer Institute, Journal of Bone and Mineral Research y American Journal of Epidemiology, entre otras.

SIIC: ¿Cuáles eran las características de las mujeres estudiadas?

Dr. Joseph Zmuda: Estudiamos a 8905 mujeres blancas, que tenían al menos 65 años en el comienzo del trabajo. Todas ellas provenían de la comunidad, y eran menopáusicas. Durante 6.5 años de seguimiento, 315 mujeres desarrollaron cáncer de mama.

SIIC: ¿Cuál es el mecanismo que explica la relación entre la densidad mineral ósea y el riesgo de cáncer de mama?

J.Z.: Los mecanismos que ligan a la densidad mineral ósea elevada con el riesgo aumentado de cáncer de mama no se conocen por completo. La relación no pudo ser explicada a partir de los factores de riesgo convencionales o sospechados, como el tamaño corporal o la obesidad, los antecedentes familiares de cáncer de mama, las enfermedades mamarias benignas, o el uso de terapias de reemplazo estrogénico.

Tampoco es probable que la explicación sea un sesgo en la detección. Nosotros encontramos una relación similar entre la densidad mineral ósea y el cáncer de mama después de excluir a las mujeres que no habían sido sometidas a mamografías en los tres primeros años del estudio. Además, se esperaba que un mayor uso de la mamografía de

rastreo por parte de las mujeres con densidad mineral ósea elevada aumentase la tasa de detección de tumores en estadios iniciales, y nosotros observamos una mayor asociación de este parámetro con las patologías avanzadas.

Sospechamos que la asociación entre la densidad mineral ósea y el cáncer de mama involucra una compleja interrelación entre las hormonas esteroideas sexuales endógenas y los factores de crecimiento. La densidad mineral ósea elevada podría ser un marcador de una exposición durante toda la vida a concentraciones elevadas de estos factores endócrinos. Por otra parte, las mujeres con densidad mineral ósea elevada podrían tener una sensibilidad aumentada a las hormonas esteroideas sexuales o a los factores de crecimiento, o a ambos.

SIIC: ¿Por qué considera que la densidad mineral ósea elevada se asocia con un riesgo aumentado de tumores avanzados?

J.Z.: Los factores biológicos asociados con la densidad mineral ósea elevada podrían afectar la tasa de crecimiento de los tumores, y su progresión a una enfermedad clínicamente avanzada. Nuevamente, los mecanismos subyacentes no son conocidos, pero las hormonas esteroideas sexuales endógenas y los factores de crecimiento podrían tener un papel.

SIIC: ¿Analizaron ustedes la influencia de la terapia de reemplazo hormonal en esta relación?

J.Z.: Sí, consideramos la influencia de esta terapia. Primero, controlamos la influencia del uso de terapias de reemplazo hormonal en el análisis de variables múltiples, y vimos que tenía poco efecto sobre la asociación entre la densidad mineral ósea y el cáncer de mama. En segundo lugar, excluimos a las usuarias de estrógenos y repetimos el análisis. Observamos la misma relación.

SIIC: ¿Qué medidas de prevención deberían considerarse para una mujer con densidad mineral ósea elevada?

J.Z.: Las consecuencias clínicas y para la salud pública de estas observaciones aún no son claras. Las mujeres con densidad mineral ósea elevada no deberían modificar su conducta con respecto a la salud por el momento, sobre la base de estos hallazgos.

SIIC: ¿Considera que se obtendrían resultados similares con períodos de seguimiento más prolongados?

J.Z.: Nosotros observamos previamente una relación entre la densidad mineral ósea elevada y el riesgo de cáncer de mama durante un seguimiento de 3 años en esta cohorte¹. Este nuevo estudio extiende el seguimiento de estas mujeres a 6.5 años. La densidad mineral ósea continúa prediciendo el riesgo de cáncer durante este período mayor. No está claro si continuará haciéndolo con seguimientos más prolongados. Esta es una pregunta importante, que será abordada en futuros estudios.

La densidad mineral ósea elevada en la menopausia se asocia con un riesgo aumentado de cáncer mamario, de acuerdo con las observaciones del doctor Zmuda. En el futuro, nuevos estudios determinarán cuál es el mecanismo que subyace a esta asociación.

Referencias:

1. Cauley et al., Journal of the American Medical Association 276: 1404-1408, 1996.

EL ACIDO ZOLEDRONICO ES EL NUEVO TRATAMIENTO ESTANDAR DE LA HIPERCALCEMIA ASOCIADA A PROCESOS MALIGNOS

Pierre P. Major

Columnista Experto de SIIC

Médico Oncólogo, Medical Oncology Department, Hamilton Regional Cancer Centre

Institución:

Medical Oncology Department, Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada., Hamilton, Ontario, Canadá

Introducción

La hipercalcemia asociada a procesos malignos (HPM) es una complicación metabólica potencial con tratamiento de por vida, y afecta aproximadamente a entre 10% y 20% de los pacientes con cáncer avanzado.¹ Su incidencia es mayor en caso de mieloma múltiple y carcinomas de mama, pulmón, riñón, cabeza y cuello.²⁻⁴ Los síntomas clínicos de HPM tales como náuseas, vómitos y alteración del estado cerebral producen angustia y disminución de la calidad de vida en los últimos estadios de la progresión del cáncer; además, la patología puede llevar a un daño renal y generalmente se asocia con mal pronóstico, con supervivencia mediana de sólo 30 días de los pacientes que reciben terapia antihipercalemicia.⁵ Los bisfوسفonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea, y por este motivo resultan la terapia más efectiva para la HPM; la administración endovenosa de pamidronato en dosis de 60 a 90 mg por perfusión durante 2 a 4 horas ha sido considerado el tratamiento estándar desde principios de los años '90. En estudios que investigaron varias dosis (30 a 90 mg) y programas de administración de pamidronato, se observó un índice de remisión completa (RC) de 40% al 100% en los 7 días siguientes a la perfusión endovenosa intensiva de fluidos para la hidratación, y la duración de la respuesta en promedio fue desde los 11 días hasta las 3 o 4 semanas.^{1,6-12} El ácido zoledrónico es un bisfوسفonato de nueva generación que contiene nitrógeno en su estructura, y en estudios preclínicos ha demostrado ser más potente que otras drogas de la misma clase comúnmente disponibles, incluido el pamidronato.¹³ Recientemente se realizaron de forma simultánea dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego (uno en los EE.UU. y Canadá, y el otro en Europa y Australia), con el fin de investigar la efectividad clínica del ácido zoledrónico (4 mg y 8 mg) vs. 90 mg de pamidronato para el tratamiento de la HPM moderada a severa. El análisis conjunto especificado en los protocolos de los datos obtenidos en estas 2 pruebas, publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en enero del 2001,¹⁴ demostró que 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fueron superiores a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM. Los resultados de este análisis conjunto son brevemente resumidos a continuación.

Pacientes y métodos

Para participar de estas pruebas, los pacientes debían tener HPM moderada a severa, definida mediante un nivel basal de calcio sérico corregido (CSC) ≤ 3.00 mmol/l (12.0 mg/dl). Esta es una concentración bastante elevada de calcio sérico en comparación con los valores requeridos para comenzar otros estudios con bisfوسفonatos.

Los participantes fueron tratados en forma aleatorizada por vía endovenosa con una dosis única de ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) durante 5 minutos o con pamidronato (90 mg) durante 2 horas. La terapia con bisfوسفonatos fue administrada de forma simultánea con hidratación endovenosa (en total, 500 ml de fluidos durante 4 horas). Los pacientes recibieron 250 ml del fluido antes de la perfusión con la droga en estudio, mientras que el resto del líquido para hidratación fue administrado como parte de una perfusión por doble simulación, lo cual mantuvo la característica de doble ciego de la muestra. Esto quiere decir que cada paciente recibió: (a) la administración por 5 minutos de ácido zoledrónico seguida de 2 horas de perfusión salina, finalizando con otras 2 horas de administración de fluidos, o (b) primero recibió una solución salina durante 5 minutos seguida por la administración de pamidronato por 2 horas, finalizando con la perfusión durante 2 horas de fluidos. Cabe destacar que este régimen de hidratación es mucho menos agresivo que el utilizado en otros ensayos con bisfوسفonatos, incluidos los efectuados previamente con pamidronato, que a menudo requieren hidratación endovenosa durante 24 a 48 horas antes de la administración de los fármacos en estudio.

Se efectuó el seguimiento de los pacientes durante 56 días o hasta la recaída; ésta fue definida por una concentración de CSC igual a ≥ 2.90 mmol/l (11.6 mg/dl). El

tratamiento con ácido zoledrónico (8mg) fue reiniciado en los pacientes refractarios al tratamiento inicial, cuando la concentración de CSC respecto al nivel basal no disminuyó más de 0.05 mmol/l (0.2 mg/dl) en el día 4 o no más de 0.25 mmol/l (1.0 mg/dl) en el día 7, o si al décimo día el CSC fue mayor o igual a 2.90 mmol/l. Los pacientes refractarios a la terapia inicial o que tuvieron recaída dentro de los 56 días de iniciado el tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato fueron tratados nuevamente con una dosis única de 8 mg de ácido zoledrónico por perfusión endovenosa durante 5 minutos y posteriormente seguidos durante 28 días.

El criterio principal para evaluar los tratamientos fue la proporción de pacientes con RC, definida como la normalización de la concentración de CSC a valores ≤ 2.70 mmol/l (10.8 mg/dl) al décimo día. Otros criterios clínicos de comparación importantes incluyen el tiempo de recaída de la HPM, duración de la respuesta, eficacia del tratamiento repetido por recaída o refractariedad, y el grado de seguridad de los fármacos. La metodología estadística ha sido descripta en detalle con anterioridad.¹⁴

Resultados

Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes

Un total de 287 pacientes fueron seleccionados al azar, y 275 fueron elegidos para el análisis de eficacia (población por protocolo); de estos participantes, 86 integraron el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico, 90 fueron administrados con 8 mg de esta droga, y 99 recibieron el tratamiento con 90 mg de pamidronato. Las características clínicas iniciales y demográficas fueron en general comparables entre los grupos en estudio (tabla 1),¹⁴ con aproximadamente 60% de pacientes hombres y 80% de raza blanca. La proporción de participantes con proceso maligno a nivel mamario o hematológico fue mayor en el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico que en los restantes.

TABLA 1. Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes por grupo de tratamiento.

	Unidades	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 90)	Pamidronato 90 mg (n = 99)	Total (n = 275)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 69)
Sexo						
Masculino	n (%)	46 (53.5)	60 (66.7)	56 (56.6)	162 (58.9)	42 (60.9)
Femenino	n (%)	40 (46.5)	30 (33.3)	43 (43.4)	113 (41.1)	27 (39.1)
Raza						
Blanca	n (%)	73 (84.9)	70 (77.8)	76 (76.8)	219 (79.6)	54 (78.3)
Negra	n (%)	11 (12.8)	15 (16.7)	17 (17.2)	43 (15.6)	13 (18.8)
Asiática	n (%)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.1)	—
Otra	n (%)	2 (2.3)	3 (3.3)	5 (5.1)	10 (3.6)	2 (2.9)
Edad						
Promedio	años	60.5	61	61	61	61
Rango	años	33 - 84	21 - 84	25 - 87	21 - 87	33 - 84
Variedad de cáncer						
Mamario/hemát	n (%)	40 (46.5)	26 (28.9)	31 (31.3)	97 (35.3)	24 (34.8)
Otros	n (%)	46 (53.5)	64 (71.1)	68 (68.7)	178 (64.7)	45 (65.2)
CSC a nivel basal						
Promedio	mmol/l	3.49	3.42	3.49	3.47	3.17
Rango	mmol/l	3.02 - 4.71	3.00 - 4.68	3.00 - 5.16	3.00 - 5.16	2.75 - 4.23
Localización del cáncer primario						
Pulmonar	n (%)	15 (17.4)	25 (27.8)	23 (23.2)	63 (22.9)	18 (26.1)
Mamario	n (%)	22 (25.6)	14 (15.6)	15 (15.2)	51 (18.5)	11 (15.9)
Mieloma múltiple	n (%)	9 (10.5)	5 (5.6)	9 (9.1)	23 (8.4)	8 (11.6)
Cabeza y cuello	n (%)	9 (10.5)	9 (10.0)	12 (12.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Renal	n (%)	9 (10.5)	10 (11.1)	11 (11.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Desconocido	n (%)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.0)	7 (2.5)	2 (2.9)
Hematológico	n (%)	9 (10.5)	7 (7.8)	7 (7.1)	23 (8.4)	5 (7.2)
Otros	n (%)	11 (12.8)	19 (21.1)	18 (18.2)	48 (17.5)	9 (13.0)
Metástasis ósea						
No	n (%)	37 (43.0)	40 (44.4)	54 (54.5)	131 (47.6)	40 (58.0)
Sí	n (%)	49 (57.0)	50 (55.6)	45 (45.5)	144 (52.4)	29 (42.0)
Nivel basal de PRHP						
≤ 2 pmol/l	n (%)	62 (72.1)	59 (65.6)	65 (65.7)	186 (67.6)	41 (59.4)
> 2 pmol/l	n (%)	20 (23.3)	25 (27.8)	24 (24.2)	69 (25.1)	23 (33.3)
Uso de diuréticos del asa, días 1 - 10						
No	n (%)	64 (74.4)	66 (73.3)	78 (78.8)	208 (75.6)	58 (84.1)
Sí	n (%)	22 (25.6)	24 (26.7)	21 (21.2)	67 (24.4)	11 (15.9)
Uso de bisfosfonatos durante el último año						
No	n (%)	77 (89.5)	86 (95.6)	91 (91.9)	254 (92.4)	63 (91.3)
Sí	n (%)	9 (10.5)	4 (4.4)	8 (8.1)	21 (7.6)	6 (8.7)
Índice de NUS/creatinina						
Promedio		18.8	17.4	15.6	16.9	17.0
Tiempo desde el diagnóstico de cáncer						
< 1 mes	n (%)	20 (23.3)	23 (25.6)	24 (24.2)	67 (24.4)	8 (11.6)
1 - < 6 meses	n (%)	8 (9.3)	19 (21.1)	22 (22.2)	49 (17.8)	26 (37.7)
6 - < 12 meses	n (%)	17 (19.8)	8 (8.9)	15 (15.2)	40 (14.5)	10 (14.5)
≥ 12 meses	n (%)	41 (47.7)	40 (44.4)	38 (38.4)	119 (43.3)	25 (36.2)

CSC, calcio sérico corregido. PRHP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea. NUS, nitrógeno ureico en sangre. Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

Índice de remisión completa

En el análisis primario efectuado al décimo día, 88.4% ($p = 0.002$) de los pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico y 86.7% ($p = 0.015$) de los que recibieron 8 mg alcanzaron la RC; en cambio, sólo 69.7% de los participantes bajo tratamiento con pamidronato obtuvieron tal respuesta. Por otra parte, el porcentaje de RC fue mayor en los pacientes administrados con ácido zoledrónico al 4to. y al 7mo. día (figura 1),¹⁴ y no hubo diferencias significativas entre los grupos bajo tratamiento con 4 mg u 8 mg en ningún momento durante el transcurso del trabajo.

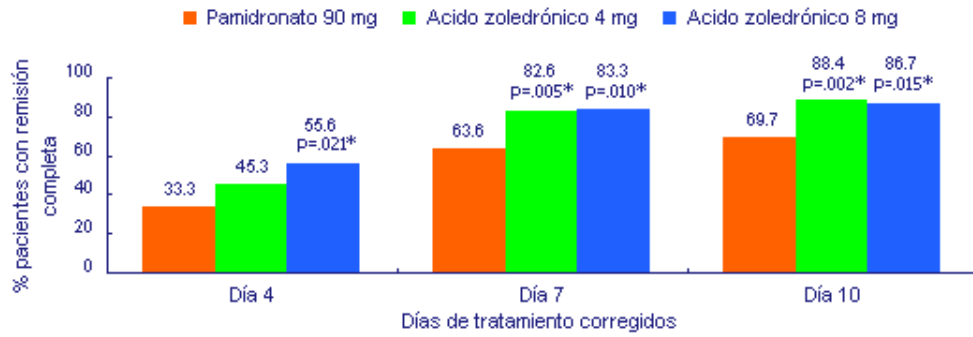


Figura 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa (CSC ≤ 2.7 mmol/l [10.8 mg/dl]). (*), significación estadística vs. pamidronato. (Corrección por día: día 4 = días 2 a 5; día 7 = días 6 a 8; día 10 = días 9 a 11.)¹⁴

Además, los niveles promedio de CSC en los días 4, 7 y 10 fueron significativamente menores ($p < 0.05$) en pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto de los que recibieron 90 mg de pamidronato (figura 2).¹⁴

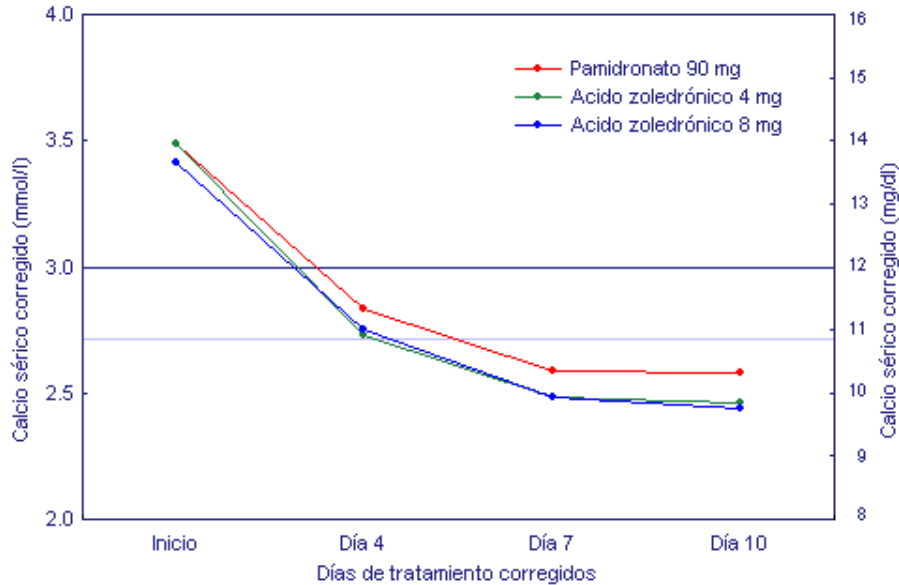


Figura 2. Calcio sérico corregido promedio al inicio y en los días 4, 7 y 10 siguientes al tratamiento de la hipercalcemia con ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) o pamidronato (90 mg). Si no se encuentra el valor de calcio, se considera el último valor obtenido.¹⁴

Fueron evaluados diversos factores con valor pronóstico, pero el ácido zoledrónico demostró ser efectivo a pesar de los niveles iniciales de CSC, concentración de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PRHP) o presencia o no de metástasis (tabla 2).¹⁴

TABLA 2. Índice de remisión completa al día 10 del tratamiento inicial para subgrupos seleccionados.

Subgrupo	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)
CSC a nivel basal			
< 3.4 mmol/L	39 (87%)	54 (90%)	38 (78%)
≥ 3.4 mmol/L	37 (90%)	24 (80%)	31 (62%)
Metástasis ósea			
Presencia	44 (90%)	42 (84%)	36 (80%)
Ausencia	32 (87%)	36 (90%)	33 (61%)
Nivel de PRHP			
≤ 2 pmol/L	55 (89%)	53 (90%)	48 (74%)
> 2 pmol/L	17 (85%)	19 (76%)	17 (71%)
Índice NUS/creatinina			
≤ 20	40 (87%)	47 (87%)	47 (71%)
> 20	32 (89%)	30 (86%)	21 (66%)

CSC, calcio sérico corregido. **PRHP**, proteína relacionada con la hormona paratiroidea. **NUS**, nitrógeno ureico en sangre.

Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

El porcentaje de pacientes con RC al décimo día fue similar entre los participantes con CSC inicial < 3.4 o ≥ 3.4 mmol/l (13.6 mg/dl). Además, la RC en el día 10 fue similar dentro de cada grupo en tratamiento independientemente de los niveles basales de PRHP, del índice de nitrógeno ureico/creatinina en sangre, de la edad, sexo o variedad de cáncer. Los índices de RC en los grupos administrados con ácido zoledrónico fueron similares pese a la presencia de metástasis ósea. Sin embargo, entre los participantes tratados con pamidronato, sólo el 61% de los pacientes sin metástasis obtuvieron la RC al décimo día vs. 80% de los que padecían esta patología.

Duración de la remisión completa y tiempo de recaída

El tiempo promedio de recaída en pacientes tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fue de 30 días (p = 0.001) y 40 días (p = 0.007) respectivamente, mientras que en los receptores de pamidronato fue de 17 días (figura 3).¹⁴ Entre los pacientes que alcanzaron la RC, la duración mediana de la respuesta fue de 32 y 43 días para los tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico, respectivamente, en tanto en el grupo al que se administró pamidronato fue de 18 días.

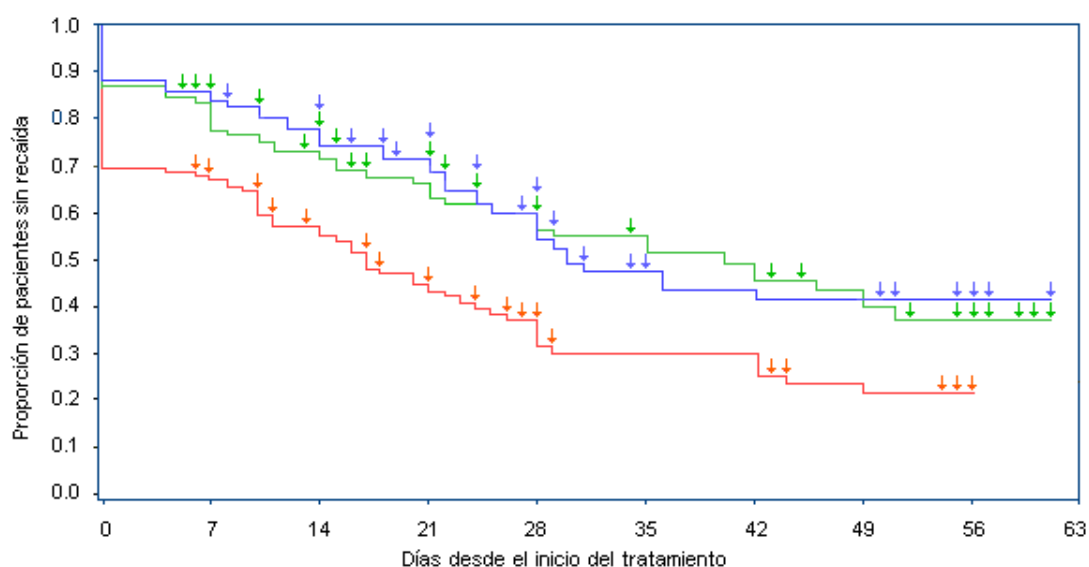


Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo de recaída por hipercalcemia luego del tratamiento con ácido zoledrónico o 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg. Las flechas indican los momentos de registro.¹⁴

Retratamiento con ácido zoledrónico

Se efectuó un nuevo tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico en 70 pacientes que sufrieron recaída luego de haber alcanzado la RC o que fueron refractarios (n = 15) al tratamiento inicial con ácido zoledrónico o pamidronato; sólo 69 participantes fueron evaluados respecto a la eficacia. Las características demográficas de este grupo analizado fueron similares en su mayoría a las de la población participante del estudio completo. Aproximadamente 33% de pacientes tuvieron niveles iniciales de PRHP > pmol/l. Luego del retratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico, los valores medios del CSC disminuyeron desde 3.17 mmol/l basales (es decir, después del tratamiento inicial) a 2.17 mmol/l en el día 10; además, se determinó que 36 participantes (52%) alcanzaron la RC al décimo día. La duración de la RC fue en promedio de 10.5 días, la duración mediana de la respuesta fue de 15 días y la mediana del tiempo hasta la recaída, de 8 días.

Seguridad

Los efectos adversos más comúnmente informados (fiebre, anemia, náuseas, constipación y disnea) ocurrieron con frecuencia similar entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato (tabla 3).¹⁴

TABLA 3. Número de pacientes con efectos adversos más frecuentes (> 15%).

	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg n (%)
Pacientes estudiados				
Total	86 (100)	98 (100)	103 (100)	70 (100)
Total con algún efecto adverso	81 (94.2)	94 (95.9)	95 (92.2)	50 (71.4)
Efectos adversos				
Fiebre	38 (44.2)	34 (34.7)	34 (33.0)	11 (15.7)
Anemia	19 (22.1)	27 (27.6)	18 (17.5)	8 (11.4)
Náuseas	25 (29.1)	21 (21.4)	28 (27.2)	8 (11.4)
Constipación	23 (26.7)	19 (19.4)	13 (12.6)	5 (7.1)
Disnea	19 (22.1)	18 (18.4)	20 (19.4)	6 (8.6)
Confusión	11 (12.8)	15 (15.3)	13 (12.6)	4 (5.7)
Insomnio	13 (15.1)	15 (15.3)	10 (9.7)	2 (2.9)
Vómitos	12 (14.0)	15 (15.3)	17 (16.5)	5 (7.1)
Hipopotasemia	10 (11.6)	12 (12.2)	16 (15.5)	4 (5.7)
Diarrea	15 (17.4)	10 (10.2)	17 (16.5)	8 (11.4)
Dolor abdominal	14 (16.3)	7 (7.1)	13 (12.6)	7 (10.0)

Los efectos adversos se ordenan según la frecuencia descendente mostrada para el tratamiento con ácido zoledrónico 8 mg. Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con la droga en estudio incluyeron fiebre, hipofosfatemia e hipocalcemia asintomática. Fueron informados efectos secundarios a nivel renal, con más frecuencia en los grupos tratados con ácido zoledrónico; a pesar de esto, la incidencia de cambios en la creatinina sérica de grado 3 o 4 fue baja y similar entre los grupos en tratamiento (tabla 4).¹⁴

TABLA 4. Número de pacientes con valores de toxicidad de grado 3 o 4 por creatinina sérica.

Pacientes con valores de creatinina sérica	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 96)	Pamidronato 90 mg (n = 100)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 68)
Grado 3 n (%)	2 (2.3)	3 (3.1)	3 (3.0)	1 (1.5)
Grado 4 n (%)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.5)

Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

Discusión

Entre las pruebas clínicas efectuadas hasta el momento, éstas fueron las de mayor magnitud, realizadas de forma prospectiva, aleatorizada y comparativa, con el fin de evaluar 2 bisfosfonatos en pacientes con HPM. Los datos de eficacia demuestran que el ácido zoledrónico (en dosis de 4 mg u 8 mg) es superior a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM moderada a severa. La primera de estas drogas normalizó el calcio

sérico dentro de los 4 a 10 días en un porcentaje significativamente alto de pacientes; además, estos participantes mantuvieron niveles de calcio sérico clínicamente aceptables por un tiempo mucho mayor que los individuos tratados con 90 mg de pamidronato. Debido a que la administración de 4 mg de ácido zoledrónico fue tan efectiva como la de 8 mg en la población total de HPM, la primera resultó la dosis recomendada. A pesar de que la administración de 8 mg puede producir duración de la respuesta levemente mayor, no se recomienda su utilización por el gran potencialidad de daño renal. Luego de realizado el presente trabajo, se efectuaron 3 pruebas en más de 3 000 pacientes con metástasis ósea, o lesiones como tumores sólidos o mieloma múltiple; estos estudios demostraron la amplia eficacia del ácido zoledrónico y su superioridad en comparación con el pamidronato para el tratamiento y prevención de las complicaciones óseas. En dichos ensayos, las dosis repetidas de 8 mg de ácido zoledrónico produjeron riesgo mayor de elevación de la creatinina sérica; además, las pruebas demostraron que la perfusión durante 15 minutos de ácido zoledrónico (administrado cada 3 a 4 semanas) se asocia con riesgo menor de daño renal, en comparación con su perfusión por 5 minutos. Por lo tanto, basada en la mayor experiencia con el ácido zoledrónico, la recomendación actual sobre su dosificación es de 4 mg mediante perfusión por 15 minutos.^{15,16} A pesar de que pocos pacientes respondieron al retratamiento, el índice de respuesta del 52% observado en participantes con recaída o HPM refractaria es importante. La poca respuesta al retratamiento con bifosfonatos en la HPM ha sido sugerida en otras pruebas con menor número de pacientes.^{17,18} Una de las inquietudes acerca de estos trabajos fue el índice de respuesta menor al esperado (70%) con la administración de 90 mg de pamidronato, ya que en pruebas anteriores sobre HPM se informó que había normalizado el CSC en el 100% de los pacientes.^{10,19,20} A pesar de esto, existen diversas explicaciones razonables acerca de esta diferencia; entre los factores que pueden contribuir están los cambios en el tratamiento del cáncer y el diseño de los estudios. En trabajos previos con pamidronato, se evaluó sólo un número pequeño de pacientes (10 a 20) con una dosis de 90 mg, y los niveles basales de CSC eran inferiores a los 3.49 mmol/l (13.95 mg/dl) considerados en el grupo tratado con pamidronato en los trabajos actuales.

Además, los estudios anteriores requirieron de 24 a 48 horas de hidratación endovenosa previa al tratamiento con bifosfonatos, y hubo variaciones entre los trabajos respecto al grado de hipercalcemia requerida para iniciar el estudio y la definición de la respuesta.¹⁸ Es importante considerar que la presente fue una prueba prospectiva y aleatorizada con tratamientos equilibrados.

Otros dos bisfosfonatos que contienen nitrógeno también han sido evaluados para el tratamiento de HPM en pequeñas pruebas de fase II. Por ejemplo, en un estudio reciente de 147 participantes con un CSC inicial promedio de 3.4 mmol/l, la administración de ibandronato (4 mg o 6 mg por vía endovenosa) normalizó los niveles de calcio sérico en 76% y 77% de los pacientes, respectivamente.²¹ La respuesta fue dependiente de la dosis administrada, de la severidad de la hipercalcemia y de la variedad tumoral (los pacientes con cáncer mamario y tumores hematológicos tuvieron mejor respuesta que los participantes con otra clase de tumor).

En otro pequeño estudio en que participaron 59 pacientes con un CSC inicial mayor o igual a 2.88 mmol/l, la administración de dosis únicas de 5 mg, 10 mg o 15 mg de alendronato sódico permitió la RC en el 74% de los individuos.¹⁸ La tasa de respuesta más elevada (90%) fue alcanzada con 15 mg de la droga, pero solo 10 pacientes recibieron dicha dosis. Estos estudios sugieren que tales fármacos también tienen actividad en el tratamiento de HPM, pero en ausencia de pruebas comparativas aleatorizadas resulta difícil analizarlos con respecto a la administración de 90 mg de pamidronato o de 4 mg de ácido zoledrónico.

El ácido zoledrónico fue bien tolerado en el presente estudio, con un perfil de seguridad total similar al de 90 mg de pamidronato. La hipocalcemia y la hipofosfatemia ocurren con un poco más de frecuencia en pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con los que reciben pamidronato, lo que puede obedecer a su actividad farmacológica más potente. Debido a que todos los bisfosfonatos endovenosos pueden ocasionar daños en el funcionamiento renal y que la HPM también puede afectarlo de modo adverso, la monitorización de la creatinina sérica es muy importante en la práctica de rutina; esta determinación ha de efectuarse especialmente cuando los pacientes presentan patologías subyacentes o concomitantes asociadas con daño renal, o cuando tienen función renal disminuida antes del tratamiento.

En conclusión, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico mediante perfusión endovenosa durante 15 minutos proporciona un tratamiento más efectivo y conveniente

para la HPM que el pamidronato, con niveles de seguridad similar. Además, esta droga puede ser considerada como el nuevo tratamiento estándar para la HPM. Desde su aprobación en el año 2001, el ácido zoledrónico ha sido aceptado de manera entusiasta por la comunidad médica mundial, e igualmente es preferido por los pacientes que toman en cuenta la conveniencia del menor tiempo de perfusión.

Abreviaturas: RC, remisión completa. CSC, calcio sérico corregido. HPM, hipercalcemia asociada a procesos malignos. PRHP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

BIBLIOGRAFIA

1. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med.* 1994; 154:1935-1944.
2. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *N Engl J Med.* 1980; 303:1377-1383.
3. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ. The hypercalcemia of cancer: clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med.* 1984; 310:1718-1727.
4. Lang-Kummer J. Hypercalcemia. in: Groenwald SL, Goodman M, Froggee MH, et al, eds. *Cancer Nursing: Principles and Practice.* 3rd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 1993:644-661.
5. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990; 112:499-504.
6. Body JJ, Borkowski A, Cleeren A, Bijvoet OL. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. *J Clin Oncol.* 1986; 4:1177-1183.
7. Body JJ, Magritte A, Seraj F, Sculier JP, Borkowski A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res.* 1989; 4:923-928.
8. Cantwell BM, Harris AL. Effect of single high dose infusions of aminohydroxypropylidene diphosphonate on hypercalcemia caused by cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 294: 467-469.
9. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 134-142.
10. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med.* 1993; 95:297-304.
11. Sawyer N, Newstead C, Drummond A, Cunningham J. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate [APD]) as single shot treatment of hypercalcemia. *Bone Miner.* 1990; 9: 121-128.
12. Thiébaud D, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P. A single-day treatment of tumor-induced hypercalcemia by intravenous amino-hydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 1986; 1:555-562.
13. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:745-751.
14. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19:558-567.
15. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001; 7:377-387.
16. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1458-1468.
17. Thiébaud D, Jaeger P, Burckhardt P. Response to retreatment of malignant hypercalcemia with the bisphosphonate AHPPrBP (APD): respective role of kidney and bone. *J Bone Miner Res.* 1990; 5:221-226.
18. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, et al. Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 1993; 11:1618-1623.

19. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer*. 1995; 72: 1289-1293.
20. Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcaemia. *Acta Oncol*. 1992; 31: 861-864.
21. Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thurlimann B, Walls J, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer*. 1997; 75: 295-300.

● EL EJERCICIO FISICO AUMENTA LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN LA PUBERTAD



Dra. Heather A. McKay

Profesora Adjunta, School of Human Kinetics, University of British Columbia.

Ultimo trabajo publicado: *A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls*, *Journal of Pediatrics* 139(4):501-507, 2001

Vancouver, Canadá (**especial para SIIC**)

La pubertad es un período oportuno para desarrollar intervenciones que mejoren la salud ósea de las mujeres, según los resultados de un estudio que la **doctora Heather McKay** presentó en una entrevista concedida a **SIIC**.

La **doctora McKay**, especialista en salud ósea, participó en la implementación y evaluación de un programa de ejercicios físicos dirigido a niñas prepúberes y púberes, en las escuelas de Vancouver. De acuerdo con los resultados obtenidos, este tipo de intervenciones aumenta la densidad mineral ósea en las participantes.

La investigación se realizó en 14 escuelas, que fueron asignadas al azar a participar en el programa o a actuar como controles. Luego de siete meses, se observaron resultados alentadores entre las púberes, que aumentaron de manera significativa su densidad ósea luego de haber participado en la intervención.

La experta presentó los alcances de estos hallazgos en su diálogo con **SIIC**.

Anteriormente, sus trabajos científicos fueron publicados en revistas como *International Journal of Sports Medicine*, *Journal of Bone and Mineral Research*, *Journal of Pediatrics* y *Bone*, entre otras.

SIIC: Doctora McKay, ¿cuál es la importancia del aumento de la densidad mineral ósea durante la pubertad?

Dra. Heather McKay: Durante toda nuestra vida, el hueso continúa respondiendo, de manera positiva o negativa, a su entorno. A cualquier edad, la integridad del esqueleto humano es un producto de la genética y de sus antecedentes de "estilo de vida". Los factores que afectan la fuerza y el diseño del esqueleto incluyen a los genéticos, la actividad física, las hormonas y la dieta.

El estudio longitudinal de siete años de duración realizado en la University of Saskatchewan en Canadá midió la densidad mineral ósea total con la técnica de DXA en aproximadamente 200 niños, en forma anual. Demostramos entonces que el 26% de la masa ósea del adulto se deposita durante dos años de la adolescencia. Para poner este dato en perspectiva, podemos señalar que ésta es la cantidad de hueso que perderemos en 50 años de vida adulta. Por lo tanto, éste es un momento crucial de la vida, cuando la masa ósea aumenta en forma acelerada.

Nuestros estudios prospectivos en la University of British Columbia en Canadá han mostrado que existe un período entre los 10 y los 12 años en las niñas durante el cual el hueso responde especialmente a la actividad física. El doctor Parfitt y otros colegas sugirieron que hacia el final del período de crecimiento los huesos deberían ser tan fuertes como sea posible, para soportar todos los factores estresantes de la vida adulta.

SIIC: ¿Podría describir el programa de ejercicios que fue seguido por el grupo estudiado?

H.M.: El programa de ejercicios fue diseñado para brindar una sesión breve (de 10 a 12 minutos) de ejercicios de alto impacto, con levantamiento de peso, durante las clases de educación física que se realizan dos veces a la semana, y en otra ocasión (supervisada en el aula o afuera de ella) durante la misma semana.

Para cada sesión, los profesores eligieron un circuito formado por hasta 5 actividades de un total de 9 ejercicios, y se les recomendó que eligiesen actividades diferentes en cada encuentro. Las estudiantes rotaron por las cinco "estaciones" de actividades, realizando cada actividad durante 1.5 o 2 minutos. Todas las estaciones comprendían ejercicios que involucraran saltar (incluyendo saltos con elongación, salto en largo, saltar sobre diversos obstáculos, saltar desde una plataforma).

El programa aumentaba progresivamente el impacto de las actividades a lo largo del período escolar, y los tres niveles (cada uno con una duración de entre 2.5 y 3 meses) se hacían cada vez más difíciles con el tiempo. Por ejemplo, un salto simple utilizando ambos pies se cambiaba por un salto con flexión, y posteriormente por uno con tres movimientos. La altura de la plataforma se aumentó progresivamente, desde 10 centímetros (en el nivel 1) hasta 30 centímetros (en el nivel 2) y 50 centímetros (en el nivel 3).

En cada nivel, el número de saltos en cada estación aumentó semanalmente (comenzando con 10 y llegando hasta un máximo de 20 saltos) .

Con este diseño, las estudiantes realizaron un mínimo de 50 saltos por sesión al comienzo de cada nivel, y progresaron hasta realizar aproximadamente 100 saltos al concluirlo. Las fuerzas de reacción del suelo para estas actividades eran en general de entre 3.5 y 5 veces el peso corporal. Después de realizar el circuito, la clase de educación física continuó normalmente. Estas actividades tomaron solamente 10 minutos, fueron fáciles de realizar y divertidas para las niñas.

SIIC: ¿Cuál era el nivel de actividad física del grupo control? ¿Era comparable al de la población general de esta edad?

H.M.: Sí, estas niñas presentaban un nivel de actividad normal. A pesar de que se acepta que las niñas reducen su actividad física a medida que se acercan a la pubertad, nosotros no observamos diferencias entre las niñas que eran prepúberes (estadio I de Tanner) y las que estaban en una pubertad temprana (estadios II y III de Tanner).

Veamos primero el número de horas de actividad física que las niñas realizaban por semana. En el grupo de prepúberes, tanto el grupo control como el que se ejercitó realizaban actividades durante 4.5 horas por semana, en promedio. En el grupo de púberes tempranas, tanto el grupo control como el estudiado realizaban en promedio 5.7 horas de actividad física general por semana. Del mismo modo, las niñas prepúberes participaban en deportes organizados en promedio 1.2 noches por semana, en comparación con 1.7 noches en ambos grupos (control y estudiado) de púberes.

Nosotros notamos una diferencia significativa entre las niñas de ascendencia asiática y las caucásicas en cuanto a los niveles de actividad física. Las niñas caucásicas en el estadio II de Tanner realizaban en casi el doble de las actividades físicas que las de ascendencia asiática del mismo grado de madurez, y el mismo peso y altura. Además, el número de veces a la semana en las cuales las muchachas de origen caucásico participaban en lecciones extracurriculares de deportes o actividades excedía al registrado entre las asiáticas (2.5 y 1.3 veces a la semana, respectivamente). En general, las niñas caucásicas participaban en actividades extraescolares de baile y soccer, mientras que las de ascendencia asiática eran más activas en las lecciones de

natación fuera de la escuela.

SIIC: ¿Cuáles eran las características de la dieta de estas niñas? ¿Influyó este factor en los resultados?

H.M.: Utilizamos un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos diseñado para evaluar principalmente la ingesta de alimentos ricos en calcio. No observamos diferencias en la cantidad de calcio consumida por las niñas prepúberes del grupo de la intervención (854 mg/día) y las controles (713 mg/día), o entre las púberes que realizaron el programa (797 mg/día) y las controles (773 mg/día). Por lo tanto, estamos convencidos de que la ingesta de calcio en la dieta no afectó los resultados del estudio.

Es interesante notar que tres de estos grupos están consumiendo cantidades de calcio menores a las recomendadas para su edad.

SIIC: ¿Cómo se evaluó el aumento en la densidad ósea en este estudio?

H.M.: Estos resultados serán publicados en breve en el *Journal of Bone and Mineral Research*. Las mediciones del fémur proximal se evaluaron utilizando un programa de análisis estructural de la cadera diseñado por el doctor Tom Beck en la Johns Hopkins University de los Estados Unidos. Este programa aplica ecuaciones de modelado geométrico a los resultados de las mediciones por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), para evaluar la densidad mineral ósea, el ancho subperiosteal, el área transversal, y para estimar el grosor cortical, el diámetro endosteal y las secciones de las regiones del cuello, intertrocánter y diáfisis su edad.

SIIC: ¿Cómo se evaluó el aumento en la densidad ósea en este estudio?

H.M.: Estos resultados serán publicados en breve en el *Journal of Bone and Mineral Research*. Las mediciones del fémur proximal se evaluaron utilizando un programa de análisis estructural de la cadera diseñado por el doctor Tom Beck en la Johns Hopkins University de los Estados Unidos. Este programa aplica ecuaciones de modelado geométrico a los resultados de las mediciones por absorciometría del fémur.

No observamos diferencias o cambios de la estructura del hueso en las niñas prepúberes, para las mediciones por DXA o para los resultados del análisis estructural. Las niñas más maduras del grupo que participó en la intervención (estadios I y II de Tanner) mostraron ganancias significativamente mayores en la densidad mineral del cuello femoral e intertrocánter. Subyacentes a estos cambios observamos un aumento en el área transversal del hueso, y una reducción en la expansión endosteal. Los cambios en las dimensiones subperiosteales no fueron diferentes. Los cambios estructurales mejoraron en las secciones del cuello femoral (fuerza de flexión), pero no en la región intertrocánter. No se produjeron diferencias en las regiones femorales principalmente corticales.

SIIC: ¿Deberían estas niñas continuar practicando los ejercicios, a fin de mantener la densidad ósea lograda?

H.M.: Nosotros mostramos que los beneficios continúan acrecentándose 20 meses después de la intervención. Actualmente estamos siguiendo a estas niñas por tercer año, habiendo interrumpido ya el programa, para comprobar si los beneficios logrados se mantienen. Sospechamos que en ausencia de un programa continuado las ganancias en la densidad ósea no se mantendrán. Por lo tanto, yo recomendaría que los programas como el nuestro se ofrecieran en las clases de educación física, y que se mantuvieran durante todos los años escolares.

SIIC: De acuerdo con los resultados que obtuvo, ¿qué cambios cree que deben implementarse en el entrenamiento físico de las niñas púberes y adolescentes?

H.M.: Como he señalado antes, el programa de ejercicios que nosotros introdujimos en el cuarto, quinto y sexto grado es fácil de implementar como un precalentamiento de diez minutos antes de la clase habitual de educación física, y las niñas lo disfrutaron. Aunque demostramos que las mejores respuestas se obtienen entre niñas más maduras (púberes), aún creo que el programa debería formar parte de la educación física habitual durante los años de escuela primaria o elemental. Adicionalmente, demostramos que existe una respuesta positiva a los ejercicios entre los escolares varones.

Pueden encontrar una descripción más detallada de los programas de actividad física que benefician la salud ósea en todas las edades en un libro que hemos publicado recientemente¹ o en nuestro sitio en Internet. Human Kinetics también publicará un nuevo libro en el cual estoy trabajando con el doctor Graham Fishburne, y que se titulará "*Healthy Bones and Muscles: An elementary school curriculum*". Estamos muy contentos con este libro, ya que incluirá ejercicios para la salud ósea, así como actividades curriculares para los maestros de escuela primaria.

Las observaciones de la doctora McKay confirman que, mediante un programa sencillo de actividades físicas, puede promoverse la ganancia de masa ósea entre las niñas púberes, un hecho que mejorará su salud en el futuro.

Referencias:

1. "Physical Activity and Bone Health", Khan K, McKay H et al. Human Kinetics Publishers, Champagne, Illinois.

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada