



Volumen 11, Número 4, Octubre 2004

## Resúmenes SIIC

### ● ESTUDIAN EL EFECTO DE DOS DOSIS DE TIBOLONA SOBRE EL METABOLISMO OSEO

Pisa, Italia

La tibolona, aun en dosis bajas, es eficaz en el alivio de los síntomas climatéricos y en evitar el descenso de la densidad mineral ósea de columna y fémur en mujeres con posmenopausia reciente.

**Gynecological Endocrinology 18:9-16, 2004**

*Autores:*

Gambacciani M, Ciapponi B, Cappagli B y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italia

*Título original:*

[A Longitudinal Evaluation of the Effect of Two Doses of Tibolone on Bone Density and Metabolism in Early Postmenopausal Women]

*Título en castellano:*

Evaluación Longitudinal del Efecto de Dos Dosis de Tibolona sobre la Densidad Ósea y el Metabolismo en Mujeres con Posmenopausia Reciente

#### Introducción

Las fracturas relacionadas con osteoporosis (OP) representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad en mujeres de edad avanzada. La privación de estrógenos que ocurre durante la posmenopausia interviene en forma crítica en la aparición de osteopenia y OP. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) reduce la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas vertebrales, periféricas y, particularmente, de cadera, en un 25% a 50%. Sin embargo, el beneficio sólo se logra luego del tratamiento prolongado. En cambio, la TRH se emplea principalmente para aliviar los síntomas climatéricos; pero debido a una variedad de efectos adversos (tensión mamaria, distensión y sangrado) se asocia con poco cumplimiento de la terapia. La tibolona es un esteroide con acción específica sobre ciertos tejidos, con efectos estrogénicos, progestacionales y androgénicos, según el sustrato. Puede actuar como un estrógeno en ciertas partes del cuerpo pero en el endometrio no induce proliferación ni sangrado, por lo que –a diferencia de la TRH convencional– no requiere el agregado de una progestina para contrarrestar la proliferación endometrial y brindar protección contra la aparición de hiperplasia endometrial. Diferentes estudios mostraron que la tibolona en dosis convencionales de 2.5 mg por día por vía oral reduce la resorción ósea que ocurre después de la menopausia; además es capaz de evitar la pérdida posterior de masa ósea que tiene lugar en mujeres osteopénicas de edad avanzada. En este estudio, los autores evalúan el efecto de la dosis estándar –2.5 mg diarios– y de 1.25 mg por día en el metabolismo óseo de mujeres en posmenopausia reciente.

#### Materiales y métodos

En forma abierta y prospectiva se estudiaron mujeres blancas, no obesas, con un índice de masa corporal (IMC) inferior a los 30 kg/m<sup>2</sup>, con amenorrea de al menos 12 meses de duración. Ninguna

presentaba enfermedades que alteran el metabolismo del calcio ni antecedente de tratamiento con corticoides. No habían recibido terapia hormonal en los 6 meses previos al estudio. Treinta participantes fueron asignadas a tibolona en dosis de 2.5 mg por día (T2.5) y una cantidad semejante recibió tibolona en dosis de 1.25 mg diarios (T1.25). Otras 30 pacientes integraron el grupo control que, al igual que las mujeres de los dos grupos activos, fueron tratadas con 1 g de calcio por día. Todas fueron sometidas a examen físico cada 3 meses y a biopsia de endometrio al final del estudio, a los 2 años. Se realizaron biopsias adicionales en caso de sangrado anormal. Las pequeñas hemorragias en los primeros 6 meses de tratamiento no se incluyeron en la definición de sangrado. Los síntomas subjetivos climatéricos se evaluaron con la escala Greene Climacteric Scale que consiste de 21 preguntas en escalas de 4 puntos. Los 21 dominios se combinan en 6 subgrupos que describen manifestaciones psicológicas, somáticas, vasomotoras, ansiedad, depresión y trastornos sexuales. Se valoró la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral (L2 a L4) y en fémur proximal. Se determinó la excreción urinaria de hidroxiprolina (expresada en relación con la eliminación de creatinina -H/C) y el nivel plasmático de osteocalcina. **Resultados** La edad, duración de la posmenopausia y los niveles hormonales fueron semejantes en los tres grupos. No se registraron diferencias en el nivel de tabaquismo, presión arterial, estilo de vida, antecedentes familiares de cáncer de mama, OP y enfermedad cardiovascular entre los tres grupos de mujeres. Tampoco hubo diferencias en las características basales. Tres participantes del grupo control presentaron sangrado anormal 12 a 18 meses después del inicio del estudio. Un total de 27 mujeres estuvieron disponibles para el análisis en el grupo T1.25; tres abandonaron el tratamiento por efectos adversos (sangrado vaginal y dolor pelviano). Tres pacientes de este grupo refirieron leve sangrado después de 15, 18 y 20 meses de terapia; la biopsia reveló endometrio atrófico sin lesión proliferativa. En el grupo T2.5, 15 mujeres culminaron el estudio (10 no volvieron al seguimiento y 5 interrumpieron por manifestaciones secundarias). Una paciente refirió leve sangrado luego de 2, 12 y 16 meses después del tratamiento. El examen histológico demostró endometrio atrófico sin lesiones proliferativas. En el grupo control, la DMO vertebral disminuyó significativamente a los 12 meses y descendió aún más a los 24 meses. En este grupo, la DMO del cuello femoral mostró una declinación significativa después de 12 y 24 meses. La DMO de fémur no se redujo sustancialmente en comparación de los valores de inicio. En el grupo T1.25, la DMO vertebral aumentó considerablemente luego de 12 y 24 meses de terapia; el mismo patrón se registró en fémur. En el grupo T2.5, la DMO de columna y fémur se incrementó sustancialmente a los 12 y 24 meses. Los patrones de cambio de la DMO en el grupo control y los grupos con tibolona fueron significativamente distintos. En las mujeres no tratadas con tibolona, la excreción de H/C se mantuvo casi constante al igual que la concentración plasmática de osteocalcina. En cambio, en el grupo T1.25, H/C descendió sustancialmente en los dos momentos de evaluación y la osteocalcina siguió un patrón de cambio semejante. Lo mismo se observó en pacientes tratadas con tibolona en dosis más altas. Las diferencias entre tibolona y control fueron estadísticamente significativas, no así entre las dos dosis de tibolona. Al inicio, los puntajes en las escalas de síntomas climatéricos fueron semejantes en los tres grupos. En las mujeres sólo asignadas a calcio no se registraron mejorías en ninguna de estas manifestaciones. En cambio, la administración de tibolona en dosis de 2.5 mg diarios se asoció con reducción significativa de los sofocos y de otros síntomas. En el grupo de dosis inferior, el alivio fue proporcionalmente menos notorio. El peso corporal o IMC no difirió entre los tres grupos, al inicio del estudio. Sin embargo, luego de 2 años se registró un aumento del peso altamente significativo en el grupo control mientras que sólo hubo leves incrementos en los grupos T1.25 y T2.5.

## Discusión

El estudio actual confirma que la tibolona es igual de eficaz que la TRH en evitar la pérdida de masa ósea y en aliviar los síntomas climatéricos en mujeres posmenopáusicas. En pacientes asignadas a tibolona, la incidencia de sangrado uterino anormal fue extremadamente baja y no se observaron lesiones hiperplásicas endometriales. Por lo tanto, la droga, en dosis estándar de 2.5 mg por día puede considerarse una opción útil para el tratamiento de mujeres con riesgo de fracturas por OP y en particular en aquellas que experimentan síntomas climatéricos como manifestaciones vasomotoras y atrofia urogenital. Además, las observaciones del trabajo actual sugieren que incluso dosis bajas del fármaco (1.25 mg por día) son igualmente eficaces contra la activación del recambio óseo. Los autores señalan que la TRH evita la pérdida de masa ósea, pero para ello se requiere el tratamiento prolongado, a menudo difícil de cumplir por la aparición de efectos adversos. Las propiedades específicas de tejido de la tibolona se asocian con una elevada incidencia de amenorrea. El alto nivel de cumplimiento está relacionado esencialmente con este

fenómeno que garantiza, por otra parte, su prolongado uso y, por ende, el efecto beneficioso sobre el hueso. En conclusión, las dosis altas de tibolona –al igual que la TRH estándar– pueden indicarse en mujeres muy sintomáticas, mientras que dosis más bajas podrían ser eficaces como tratamiento de mantenimiento o como terapia de inicio en mujeres sin síntomas o en pacientes de edad avanzada. Cualquiera de las estrategias contribuye a que las pacientes sigan con el tratamiento y logren así las ventajas óseas.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué dosis de tibolona es eficaz en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas?

- A. 1.25 mg.
- B. 2.25 mg.
- C. Ambas.
- D. Ninguna.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA Y LA OSTEOPOROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASPLANTE RENAL

Mansoura, Egipto

Se confirma el valor del alfacalcidol y los agentes antiresortivos para el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes jóvenes receptores de un trasplante renal.

[Pediatric Transplantation 8(4):357-361, Ago 2004]

*Autores:*

El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

*Título original:*

*Título en castellano:*

El trasplante renal permite corregir la mayoría de las anomalías metabólicas que causa la osteodistrofia renal. Sin embargo, una gran proporción de los pacientes desarrollan osteoporosis y otras lesiones óseas luego del trasplante, relacionadas en parte al tratamiento inmunosupresor. Investigadores del Centro de Urología y Nefrología, Mansoura, Egipto, se propusieron en este estudio analizar la utilidad de diversos agentes farmacológicos sobre la enfermedad ósea postrasplante en una población pediátrica. Se incluyeron en un análisis prospectivo 60 pacientes pediátricos con osteopenia u osteoporosis que habían recibido un trasplante renal alogeneico de donante vivo. La

recibió 200 UI/día de calcitonina nasal. Todos los pacientes recibieron además 500 mg diarios de calcio por vía oral. Se evaluaron parámetros de recambio óseo y metabolismo cálcico. La densidad mineral ósea (DMO) se determinó por absorciometría de rayos X de energía dual antes y luego de 12 meses de tratamiento. Se determinaron también parámetros bioquímicos séricos incluyendo creatinina, calcio, fósforo, albúmina y fosfatasa alcalina, así como los niveles de paratohormona. Como medida del recambio óseo se midió la osteocalcina sérica como marcador de formación ósea y la deoxipiridinolina urinaria como marcador de la resorción. Cada grupo de tratamiento comprendía 15 pacientes. No existían diferencias significativas entre las características de los pacientes en los distintos grupos. No se registraron diferencias de importancia entre los grupos pre y postratamiento con respecto a los parámetros bioquímicos analizados. Tampoco se detectaron diferencias estadísticas entre los marcadores de composición corporal y masa grasa entre los grupos antes y después del estudio. Sin embargo, al final del mismo, el grupo control evidenció pérdida significativa de la masa ósea, mientras que todos los grupos que recibieron tratamiento mostraron mejoras de consideración en su DMO. El análisis estadístico demostró que los pacientes que recibieron alfacalcidol tuvieron una mejor evolución de su DMO comparados al resto. Este estudio demostró mejora significativa en la DMO de los pacientes postrasplante renal que recibieron tratamientos antiresortivos con diferentes drogas comparados al grupo control. Estos resultados sugieren la posible utilidad de estas drogas como tratamiento profiláctico antes o luego de un trasplante renal para evitar el consecuente desarrollo de osteopatías médicas. Todos los tratamientos fueron seguros y fáciles de administrar.

## ETIOLOGIA Y TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES OSEAS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESITNALES

Pittsburgh, EE.UU.

Los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino tienen más riesgo de presentar osteoporosis y fracturas patológicas que afectan considerablemente la calidad de vida. Los bifosfonatos representan una de las estrategias de tratamiento farmacológico de mayor eficacia.

*Journal of Clinical Gastroenterology* 38(3):218-224, Mar 2004

*Autores:*

Harpavat M, Keljo DJ y Regueiro MD

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Inflammatory Bowel Disease Program, Children's Hospital of Pittsburgh; Division of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

*Título original:*

[Metabolic Bone Disease in Inflammatory Bowel Disease]

*Título en castellano:*

Patología Metabólica Osea en Enfermedades Inflamatorias del Intestino

La osteoporosis (OP) se caracteriza por descenso de la masa ósea; tiene un efecto negativo sustancial sobre la calidad de vida. La OP se asocia con elevado índice de morbilidad y se estima que el 20% de las personas que experimentan una fractura de cadera morirá en el transcurso del año siguiente. Cada vez se reconoce más que los enfermos con patologías intestinales inflamatorias tienen mayor riesgo de OP por diversos mecanismos. Varios estudios confirmaron el descenso de la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos con enfermedad de Crohn y, en menor medida, con colitis ulcerosa en comparación con individuos sanos. Sin embargo, los resultados no han sido uniformes en términos de mayor riesgo de fracturas en pacientes con estas enfermedades inflamatorias del intestino (EII). En este artículo, los autores revisan la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la OP en estos pacientes.

### Fisiología ósea normal

El hueso sano sufre permanentemente remodelamiento en las denominadas unidades básicas multicelulares (BMU). Estas unidades consisten en osteoclastos que participan en la resorción ósea y osteoblastos, responsables de la formación de hueso nuevo. En respuesta al estrés mecánico o a la agresión, los osteoblastos se activan y envían una cascada de señales a los osteoclastos y a los precursores de osteoclastos. El resultado final es la diferenciación y activación de estos últimos. Los osteoclastos maduros son atraídos a la superficie del hueso donde comienzan con la resorción. Una vez que se completa la resorción, los osteoclastos sufren apoptosis. Posteriormente los osteoblastos son reclutados a la región; comienzan a sintetizar colágeno y empieza el proceso de mineralización. Cuando este proceso culmina, el remodelamiento comienza nuevamente. La actividad de los osteoclastos y osteoblastos está estrechamente regulada, de manera tal que la resorción ósea es igual que la formación de hueso. Cuando la primera es superior, hay pérdida neta de masa ósea. Alteraciones en cualquier etapa del proceso de reclutamiento, activación, diferenciación o apoptosis pueden asociarse con desequilibrio en el remodelamiento óseo con pérdida de hueso y OP.

### OP en la población general

La edad avanzada, el sexo femenino, el antecedente familiar o personal de OP o fracturas, la raza blanca, el bajo peso, la menopausia precoz, tabaquismo y ciertos tratamientos son algunos de los factores de riesgo de OP. El pico de masa ósea se logra entre los 20 y los 30 años; tanto los hombres como las mujeres pierden masa ósea en relación con la edad, esto se inicia en la cuarta a la quinta década de la vida. A medida que se envejece, la masa ósea disminuye y el riesgo de OP aumenta. La pérdida de hueso se acelera en las mujeres luego de la menopausia. Las pacientes caucásicas y asiáticas tienen más riesgo de OP que las afroamericanas.

### OP en EII

La causa de la OP en estas patologías es multifactorial. Obedece al tratamiento con corticoides, a la presencia de citoquinas inflamatorias y a trastornos en la nutrición y absorción. *Corticoides* Contribuyen de manera importante con la desmineralización del hueso. Ejercen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, inhiben factores de crecimiento e incrementan la apoptosis de osteoblastos. Asimismo, aceleran la resorción ósea al reducir la producción de andrógenos y estrógenos y al incrementar la producción de hormona paratiroidea. Los glucocorticoides también afectan la absorción intestinal de calcio y elevan su eliminación renal. Independientemente de la enfermedad, más del 50% de las personas que son tratadas con esteroides en forma prolongada presentan OP. La mayor parte de la pérdida de masa ósea tiene lugar en las primeras semanas a meses de terapia. Varios estudios demostraron una correlación directa entre los esteroides y el descenso de la DMO en pacientes con EII. Un estudio transversal en 117 individuos con enfermedad de Crohn mostró que los sujetos con OP tenían una mayor dosis acumulada de corticoides a lo largo de la vida en comparación con aquellos que no habían recibido estos fármacos. Otra investigación mostró un descenso en la formación de hueso nuevo en los enfermos tratados con corticoides. Los esteroides que se metabolizan rápidamente (budesonida) tienen menor absorción sistémica en comparación con los esteroides estándar (prednisona y prednisolona). Sin embargo, hasta la fecha el único trabajo publicado al respecto mostró que los enfermos tratados con budesonida no tenían ventajas en términos de preservación de la masa ósea en comparación con los pacientes que recibieron dosis bajas de prednisona. Los esteroides son drogas ampliamente indicadas en niños con EII. Se ha visto que la dosis de más de 7.5 mg por día o la exposición durante más de 12 meses a lo largo de la vida se asocian con un descenso significativo de la DMO. Cuanto mayor la dosis acumulada de prednisolona, menor la DMO de columna lumbar. No obstante, no todas las investigaciones han mostrado una relación entre el uso de corticoides y DMO baja en pacientes con EII. Por otra parte, se ha diagnosticado OP en niños con estas patologías, nunca tratados con esteroides.

### Otros factores de pérdida de masa ósea

Las citoquinas proinflamatorias circulantes aumentan la actividad de los osteoclastos. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  inhibe la diferenciación de los osteoblastos e induce la diferenciación y supervivencia de los osteoclastos. La nutrición inadecuada en pacientes con EII es consecuencia de la anorexia, malabsorción, pérdida excesiva de nutrientes y aumento de la demanda metabólica. La absorción escasa de calcio y de vitamina D puede contribuir con la reducción de la DMO en algunos

pacientes. Se detectaron niveles bajos de 1,25 dihidroxivitamina D en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa respecto de los controles. Finalmente, añaden los autores, las proteínas necesarias para la mineralización del hueso dependientes de la vitamina K pueden absorberse mal por alteraciones en la flora del colon y por trastornos en la absorción de las grasas que conducen a deficiencia de la vitamina.

### Evaluación de la OP

**DMO** La medición de la DMO representa el mejor método para diagnosticar OP, para predecir el riesgo de fracturas y para monitorear la progresión de la pérdida de masa ósea y la respuesta al tratamiento. La densitometría (DXA) es la herramienta estándar de medición ya que es rápida, económica, requiere mínima radiación y es reproducible. Se utilizan varias partes del cuerpo para calcular el contenido mineral óseo y el área de hueso. El contenido mineral en gramos se divide por el área en  $\text{cm}^2$  y se obtiene la DMO en  $\text{g/cm}^2$ . La DMO calculada se compara con valores de referencia que se basan en el pico de masa ósea de adultos sanos jóvenes y que se expresan como *puntaje T*: número de desviaciones estándar alejadas del promedio. La Organización Mundial de la Salud define osteopenia al *puntaje T* de  $-1$  a  $-2.5$  y OP al *puntaje T* de  $-2.5$  o inferior. En niños se emplea el *puntaje Z* que representa el número de desviaciones estándar alejadas de la DMO esperada en función de la edad, sexo y raza. La mineralización ósea en niños se correlaciona con el tamaño del cuerpo y con la maduración sexual; a menudo se compromete en niños con EII. Por el momento no se dispone de definiciones de osteopenia y OP en poblaciones pediátricas. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) brinda una medición volumétrica verdadera. La desventaja de la DXA, en comparación con la QCT, es que la DMO real en personas de baja estatura puede ser subestimada. Por este motivo, los niños con retraso del crecimiento por EII pueden tener DMO baja por DXA pero DMO normal por QCT. Aun así, se prefiere la DXA por la menor exposición a radiación, por el menor costo y por el mayor índice de precisión. La medición cuantitativa por ultrasonido (QUS) se está explorando cada vez más en términos de DMO y estructura del hueso. No emplea radiación y podría ser otro instrumento útil en la determinación de la DMO. **Marcadores de recambio óseo** Parece existir relación entre los marcadores bioquímicos de recambio óseo y las mediciones de DMO. Los marcadores son productos del metabolismo óseo que circulan en plasma y se eliminan por orina. Se los relaciona con la formación y resorción ósea en un momento determinado. Se vio que los pacientes que responden a los tratamientos que inhiben la resorción ósea tienen menor concentración de N-telopéptidos, marcadores de resorción ósea y de actividad de osteoclastos en orina. También se vio que los N-telopéptidos urinarios son marcadores sensibles de la resorción ósea y de la pérdida de masa ósea en vértebras en pacientes con EII. La concentración de osteocalcina, un marcador de formación ósea, es inhibida por la prednisona.

### Tratamiento

Los tratamientos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la prevención y tratamiento de la OP en adultos incluyen la terapia hormonal de reemplazo, el raloxifeno, los bisfosfonatos y la calcitonina. Las recomendaciones actuales de la *National Osteoporosis Foundation* establecen el tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones: mujeres con una fractura de vértebra o cadera; pacientes con *puntaje T* mayor de  $-2$  en ausencia de factores de riesgo; mujeres con *puntaje T* inferior a  $-1.5$  y factores de riesgo y enfermos tratados con corticoides con *puntaje T* inferior a  $-1$ . La información en términos de tratamiento de la DMO baja en pacientes con EII es escasa. Un estudio en sujetos con enfermedad de Crohn tratados con 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D o placebo no encontró beneficio en la DMO al año en las determinaciones de la DXA. En cambio, en otra investigación se observó que la administración de 1 000 UI de vitamina D por día en pacientes con enfermedad de Crohn evitaba la pérdida ósea en muñeca. Aunque el beneficio de los bisfosfonatos en la prevención y tratamiento de la OP ha sido bien establecido, la información en pacientes con EII es limitada. En el único estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo la administración de 10 mg diarios de alendronato se asoció con aumento de la DMO de columna lumbar. La FDA aprobó el uso de esta droga en la prevención de la OP posmenopáusica y en el tratamiento de la pérdida de masa ósea en hombres y mujeres en asociación con el uso prolongado de corticoides.

### Abordajes para lograr la salud ósea en pacientes con EII

Los sujetos con fractura vertebral, las mujeres posmenopáusicas y los pacientes tratados con esteroides durante 3 meses o más deberían ser sometidos a DXA. En presencia de un *puntaje T*

inferior a -1 (normal) están indicadas las medidas preventivas como la ingesta de cantidades adecuadas de calcio y de vitamina D, ejercicio físico, interrupción del hábito de fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, minimizar el uso de esteroides y corregir el hipogonadismo. Los enfermos con DXA normal pero con factores de riesgo deben ser sometidos a un nuevo estudio en 2 a 3 años. En presencia de un *puntaje T* de -1 a -2.5 (osteopenia) corresponde indicar medidas profilácticas y repetir la DXA. En cambio, si se registra osteopenia en un enfermo que ha recibido esteroides en forma prolongada está indicado el tratamiento con bisfosfonatos. Aunque no hay recomendaciones pediátricas puntuales, el abordaje en términos de rastreo y de ingesta adecuada de calcio y vitamina D parece semejante.

### Conclusión

Los enfermos con EII tienen más riesgo de tener reducción de la DMO y OP. La DXA está indicada en sujetos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con fracturas vertebrales o con uso prolongado de esteroides. Los pacientes con osteopenia u OP deben comenzar las medidas preventivas y debe plantearse en ellos el inicio del tratamiento con bisfosfonatos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué elementos contribuyen a la osteoporosis que suele observarse en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino?

- A. *Tratamiento prolongado con esteroides.*
- B. *Citoquinas proinflamatorias.*
- C. *Trastornos de nutrición y absorción.*
- D. *Todos ellos.*

[Respuesta Correcta](#)

---

## LA MASA Y LA FUERZA MUSCULAR PUEDEN SER INCREMENTADAS POR INACTIVACION DE LA MIOSTATINA

Berlín, Alemania

Los resultados de este estudio sugieren la posibilidad de que la masa y la fortaleza muscular puedan ser terapéuticamente incrementadas por medio de inactivación de la miostatina en pacientes con patologías de emaciación muscular.

New England Journal of Medicine 350(26):2682-2688, Jun 2004

*Autores:*

Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departments of Neuropediatrics, Pediatric Radiology and Neonatology, Charité, University Medical Center Berlin, Berlín, Alemania

*Título original:*

[Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child]

*Título en castellano:*

Mutación de la Miostatina Asociada con Gran Hipertrofia Muscular en un Niño

### Introducción

La debilidad y la emaciación muscular se encuentran entre los trastornos más comunes hereditarios y adquiridos e incluyen distrofias musculares, caquexia, y emaciación relacionada con la edad. Debido a que no existe un tratamiento generalmente aceptado para mejorar la masa y la

fortaleza musculares, esas condiciones plantean un problema sustancial para los pacientes, así como para la salud pública. Consecuentemente, ha habido considerable interés en un inhibidor del crecimiento muscular recientemente descrito, la miostatina o factor 8 de diferenciación y crecimiento muscular (GDF-8, por su sigla en inglés), que pertenece a la superfamilia de los factores transformadores del crecimiento de las proteínas secretadas, que controlan el desarrollo y la diferenciación de los tejidos en todo el cuerpo. El gen de la miostatina se expresa casi exclusivamente en células del linaje musculoesquelético durante el desarrollo embrionario, así como en los animales adultos, y funciona como regulador negativo del crecimiento muscular. La función de la miostatina parece mantenerse a través de las especies, ya que se ha visto que las mutaciones del gen son responsables de la "musculatura doble" en el ganado. La observación de fenotipos de la falta de miostatina en ratones y ganado, y el alto grado de conservación de la secuencia de la proteína miostatina en muchas especies de mamíferos, sugirió la posibilidad de que ayudara a regular el crecimiento muscular en los seres humanos. En este ensayo se informa la identificación de una mutación de la miostatina en un niño con hipertrofia muscular, lo que proporciona fuerte evidencia de que la miostatina debe cumplir una función importante en la regulación de la masa muscular en los humanos.

### Material y métodos

Una mujer sana que fue atleta profesional tuvo un niño luego de un embarazo normal, con peso de nacimiento en el percentilo 75. El infante fue admitido en la guardia neonatológica debido a la aparición de mioclonías inducidas por los estímulos varias horas después del nacimiento. Su apariencia era extraordinariamente musculosa con protrusión muscular a nivel de los muslos. Con excepción de la hiperreflexia tendinosa, el examen físico era normal y la hipertrofia muscular se verificó a los 6 días de vida por medio de ecografía. La ecocardiografía Doppler y el electrocardiograma efectuados luego del nacimiento y cada 6 meses fueron repetidamente normales. Las mioclonías inducidas por los estímulos comenzaron a desaparecer gradualmente a partir de los 2 meses de edad, y el desarrollo motor y mental del niño fue normal. Actualmente, a los 4.5 años de edad, continúa presentando aumento de la fuerza y de la masa muscular, y es capaz de sostener 2 pesas de 3 kg en suspensión horizontal con sus brazos extendidos. Se había informado que varios miembros de la familia eran inusualmente fuertes. La madre del niño, de 24 años, parecía musculosa, si bien no en el grado observado en su hijo, y no informó problemas de salud. Los 3 exones de miostatina y las secuencias laterales se amplificaron a partir del ADN genómico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### Resultados

La ecografía mostró que el plano transversal del músculo cuádriceps del paciente estaba 7.2 desviaciones estándar por encima del valor medio, para 10 controles compatibilizados por sexo y edad. Por otra parte, el engrosamiento de la capa grasa subcutánea estaba 2.88 desviaciones estándar por debajo del valor medio para los controles. No se observó diferencia estadísticamente significativa en el diámetro del hueso femoral entre el paciente y los controles. La ecografía del músculo fue normal, sin datos que indiquen fibrosis o deposición de tejido graso. El fenotipo del paciente tenía reminiscencias del aumento muscular y la disminución grasa, informada en ratones y ganado con mutaciones para la pérdida de funciones en el gen de la miostatina. Por lo tanto, se secuenciaron todos los exones y las regiones laterales del gen en el paciente y su madre. Si bien no se detectaron mutaciones en la región codificante, se observó una transición nucleótida en ambos alelos del paciente y en uno de la madre. La mutación se confirmó por análisis de restricción, y estuvo ausente en los 200 alelos provenientes de los controles de etnia similar, lo que excluyó un polimorfismo común. Para investigar el efecto de esa mutación sobre la maduración del ARNm de la miostatina se generaron tipos nativos genómicos y construcciones mutantes para la expresión del ARNm de la miostatina humana en células cultivadas musculares y no musculares y se efectuó la PCR sobre los aislamientos de ARN provenientes de las células transfectadas. La PCR a lo largo de las adyacencias entre los exones 1 y 2 desplegó una banda única de 405 bp para la construcción de tipo nativo. Para la construcción mutante, sin embargo, se detectaron 2 productos de la PCR, una débil banda equivalente en tamaño a la obtenida luego de la transfección de la construcción del tipo nativo, y un nuevo producto de mayor peso molecular. Se determinaron los valores de miostatina sérica en las muestras de sangre provenientes del paciente, la que es fácilmente detectada en ratones por medio de la técnica de *Western blot*. Dichas determinaciones resultan mucho más dificultosas en las muestras séricas de los seres humanos, presumiblemente como consecuencia de que presentan menores valores de miostatina circulante. Utilizando un



anticuerpo contra ésta se concentró inicialmente la miostatina en las muestras séricas por medio de inmunoprecipitación, y luego se detectó su presencia con un segundo anticuerpo contra la región propéptida. Se optó por el anticuerpo dirigido contra la región propéptida L8825, ya que se une más fuertemente y retira cantidades menores de proteína que el anticuerpo dirigido contra la miostatina madura. Se identificó una banda de aproximadamente 36 kD en el suero de ratas, que correspondía al propéptido de la miostatina. Se encontró presente en menor grado en las muestras séricas de los individuos de control comparados de acuerdo con sexo y edad, si bien estuvo ausente en el suero proveniente del paciente. Debido a que el índice molar entre el propéptido y la miostatina madura en el suero es aproximadamente 1:1, se concluye que la ausencia de propéptido indica la falta de miostatina madura en el paciente, comentan los autores.

### Discusión

Los resultados descritos, concluyen los autores, indican fuertemente que el paciente presentaba una mutación con pérdida funcional en el gen de la miostatina, lo que sugiere que la inactivación de la miostatina tiene efectos similares en los seres humanos, los ratones y el ganado. De todas maneras, no se observó ningún problema de salud en el paciente. Dado que la miostatina también se expresa en el corazón, se evaluó con precisión la función cardíaca del paciente, pero no se detectaron aún signos de miocardiopatía o de trastornos de la conducción. De todas maneras, a los 4.5 años de edad, el paciente es todavía demasiado joven para que esas anomalías puedan ser descartadas definitivamente. Los resultados sugieren la posibilidad de que la fuerza y la masa muscular puedan ser terapéuticamente incrementadas por medio de la inactivación de la miostatina, en pacientes con patologías que producen emaciación muscular.

## Autoevaluación de Lectura

---

La miostatina:

- A. Inhibe el crecimiento muscular.**
- B. Activa el crecimiento muscular.**
- C. Dilata los capilares sanguíneos.**
- D. Estimula la función inmunitaria.**

[Respuesta Correcta](#)