



Volumen 11, Número 5, Noviembre 2004

Resúmenes SIIC

LOS MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO PUEDEN DAR INFORMACIÓN MÁS TEMPRANA QUE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Okayama, Japón

Los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo pueden ofrecer información sobre la presencia de reabsorción ósea en su fase inicial en pacientes tratados por cáncer de próstata.

Urology 64(1):128-131, Jul 2004

Autores:

Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama, Japón

Título original:

[Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists on Bone Metabolism Markers and Bone Mineral Density in Patients with Prostate Cancer]

Título en castellano:

Efectos de los Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropina en Marcadores del Metabolismo Óseo y Densidad Mineral Ósea en Pacientes con Cáncer de Próstata

Introducción

En los hombres, la falta de andrógenos influye en la densidad mineral ósea (DMO), una condición casi análoga a la falta de estrógenos en las mujeres. Se ha recurrido a esta asociación para explicar la mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas en hombres sometidos a orquiectomía por cáncer de próstata respecto de la población de hombres no sometidos a esta intervención. La medición de DMO es el principal método de diagnóstico de la osteoporosis y de control del tratamiento. La relación entre menor DMO y mayor riesgo de fracturas es exponencial: por cada desviación estándar de disminución en la DMO, el riesgo de fracturas se duplica. Varios estudios recientes demostraron la importancia clínica que puede tener la disminución de la DMO en hombres sometidos a terapia de privación de andrógenos (TDA) aplicada al cáncer de próstata. Los hombres que reciben TDA por más de 1 año tienen DMO significativamente inferior en la columna lumbar que los no sometidos a este tratamiento. Un estudio demostró que la disminución promedio en la DMO debida a la TDA es de 1.4-2.6% por año. La pérdida ósea progresa con el incremento de la duración de la TDA. La medición de la DMO es una forma confiable de evaluar la condición de la médula ósea. Sin embargo, la densitometría ósea tiene un error de precisión del 1-5%, valor similar al cambio anual esperado en la DMO durante la TDA, y requiere un período prolongado de observación para establecer una influencia estadísticamente significativa. Por lo tanto, es importante hallar un método confiable, simple y rentable para el control de la influencia de la TDA en el metabolismo óseo. En contraste con las investigaciones sobre DMO, es limitada la información de estudios que hayan controlado el efecto de la TDA en el metabolismo bioquímico óseo. Durante los últimos años se han desarrollado marcadores

agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a) en este proceso metabólico en pacientes con cáncer de próstata.

Métodos

Se realizaron estudios de marcadores del metabolismo óseo y DMO en 27 pacientes con cáncer de próstata. Antes del tratamiento se determinó el nivel sérico de testosterona y los niveles de antígeno prostático específico. El valor promedio antes del tratamiento del antígeno prostático específico fue de 16.8 ng/ml. Todos los participantes fueron sometidos a centellografía ósea antes del tratamiento con GnRH-a. El estadio pretratamiento era T2N0M0 en 10 pacientes y T3N0M0 en 17. Los pacientes recibieron tratamiento sólo con GnRH-a, y no se usaron estrógenos ni antiandrógenos; la extensión de la terapia fue de 24-65 meses. Durante el período de administración de GnRH-a ningún paciente presentó recidiva del cáncer ni metástasis óseas. La DMO se midió por absorciometría de rayos X de energía dual en la columna lumbar. Se midieron los niveles del marcador de formación ósea propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I humano (PICP), y del marcador de reabsorción ósea telopéptido carboxiterminal ligado a piridinolina de colágeno tipo I (ICTP).

Resultados

Transcurridos 2 años de tratamiento, la DMO fue levemente inferior que inmediatamente antes del inicio del estudio. Sólo 2 pacientes presentaron disminuciones anuales de la DMO mayores del 5%. Los valores de ICTP eran de 3.0 a 8.3 ng/ml inmediatamente antes del tratamiento; después de 6 meses el nivel era significativamente superior. Este parámetro continuó elevándose por 1.5 años. Luego de 2 años de tratamiento, el nivel disminuyó. El nivel PICP fue de 72.8 a 221.5 ng/ml (media 102.0) inmediatamente después del comienzo del tratamiento. Luego de 6 meses de tratamiento se notó un incremento en su valor (64.6 a 301.5 ng/ml, media 125.8), pero la diferencia no resultó significativa. Este parámetro también se incrementó después de 1 año de terapia de 82.7 a 193.4 ng/ml (media 132.0 ng/ml, $P = 0.046$), para luego disminuir al 1.5 año a 81.0 a 267.9 ng/ml (media 108.8, P de valor no estadísticamente significativo en comparación con antes del tratamiento). Durante el seguimiento, ningún paciente mostró síntomas clínicos asociados con osteoporosis, como dolor lumbar bajo o fracturas por compresión. No se observaron correlaciones estadísticas entre valores de ICTP o PICP y DMO.

Discusión

La castración médica con GnRH-a es una terapia ampliamente aceptada en el cáncer de próstata. No obstante, en mujeres premenopáusicas tratadas por endometriosis o fibromas, la GnRH-a causa rápida pérdida ósea, con una pérdida promedio de hueso trabecular del 4.6% en 6 meses de tratamiento. Varios estudios han informado la disminución de la DMO en pacientes sometidos a TDA, lo que trae como consecuencia el incremento del riesgo de fracturas. La pérdida ósea aumenta en gran medida con la castración quirúrgica. Se ha recomendado TDA intermitente, no sólo para posponer la aparición de cáncer de próstata refractario a hormonas, sino también para reducir la pérdida de hueso. Desde este punto de vista, debería evaluarse la DMO y la pérdida ósea en los pacientes sometidos a castración médica. Los marcadores bioquímicos representan a los componentes de la matriz ósea o a las enzimas liberadas a la circulación durante la formación o reabsorción ósea. Por lo tanto, el incremento de los marcadores óseos durante la TDA refleja el incremento en la tasa de recambio óseo debido al aumento de la remodelación, responsable de la mayor disminución de la DMO poco después de iniciado el tratamiento. Si los cambios a corto plazo en los marcadores bioquímicos son predictores válidos de efectos a largo plazo en la masa ósea, entonces ofrecen la posibilidad de controlar el tratamiento, dado que es posible obtener tempranamente información pertinente sobre el efecto de la terapia a largo plazo. En este estudio se utilizaron PICP e ICTP como marcadores bioquímicos séricos de metabolismo óseo. El colágeno es una proteína y constituye el principal componente del tejido conectivo. El colágeno tipo I representa más del 90% de la matriz ósea. El procolágeno tipo I es precursor del colágeno tipo I. Sus extremos son clivados por proteasas, dando como resultado la molécula de colágeno madura. PICP, el péptido C-terminal, es clivado durante este proceso y liberado a la circulación, por lo que sirve de marcador de la formación del colágeno tipo I y, por lo tanto, como marcador de la formación de hueso. ICTP es liberado a la circulación durante la degradación de colágeno tipo I, por lo que sirve de marcador de la reabsorción. Tanto la formación como la degradación de colágeno tipo I son buenos indicadores del estado óseo; su evaluación permitirá determinar la dirección y velocidad del recambio metabólico óseo. La medición simultánea de PICP e ICTP posibilita la evaluación del estado del metabolismo óseo; lo que permite la predicción y diagnóstico de osteoporosis y la evaluación de la respuesta al

tratamiento. En el presente estudio se observó disminución de la DMO en pacientes sometidos a TDA con GnRH-a. Esta disminución de la DMO se acompañó de cambios en los niveles plasmáticos de marcadores del metabolismo óseo, por lo que es posible atribuirla al uso de GnRH-a, y no simplemente a modificaciones fisiológicas relacionados con la edad. PÍCP, marcador específico de formación ósea, empezó a aumentar un poco después del incremento de ICTP, marcador de resorción ósea. Esto sugiere que GnRH-a estimula la formación ósea para compensar la baja masa ósea, y que hay acoplamiento funcional entre resorción y formación ósea. Cuando se usa la DMO como indicador los pacientes deben ser controlados por largos períodos de tiempo. En cambio, PÍCP e ICTP, como marcadores bioquímicos séricos de metabolismo óseo, pueden ser predictores de pérdida ósea en pacientes sometidos a TDA. Si bien no se observó una clara correlación estadística con la DMO, posiblemente una fórmula en la cual se apliquen los valores de PÍCP e ICTP pueda brindar una evaluación temprana de la posibilidad de osteoporosis. Específicamente, el control de estos marcadores puede ofrecer información sobre el metabolismo óseo durante la terapia hormonal intermitente o neoadyuvante, lo que puede servir de base lógica para determinar el período del tratamiento o la administración de calcio y vitamina D.

● PAPEL DEL RALOXIFENO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS

Hanover e Indianápolis, EE.UU.

Datos clínicos y preclínicos sugieren que el raloxifeno cumple un papel en la prevención del cáncer de mama; el raloxifeno actúa como un antagonista de los estrógenos en el tejido mamario a través de la unión competitiva con los receptores estrogénicos.

Clinical Therapeutics 26(6):830-840, Jun 2004

Autores:

Sporn M, Dowsett S, Mershon J y Bryant H

Institución/es participante/s en la investigación:

Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

Título original:

[Role of Raloxifene in Breast Cancer Prevention in Postmenopausal Women: Clinical Evidence and Potential Mechanisms of Action]

Título en castellano:

Papel del Raloxifeno en la Prevención del Cáncer de Mama en Mujeres Posmenopáusicas: Evidencia Clínica y Potenciales Mecanismos de Acción

Introducción

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM [*selective estrogen-receptor modulator*]), aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La indicación de tratamiento fue aprobada sobre la base de los resultados a los 3 años del ensayo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), en el cual se evaluó el efecto de 60 mg o 120 mg de raloxifeno respecto del placebo sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas vertebrales en 7 705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El análisis de los datos a partir de este ensayo también demostró una incidencia significativamente inferior de cáncer de mama invasivo y con receptores positivos para estrógenos entre las que recibieron raloxifeno en comparación con el placebo (riesgo relativo 0.16, intervalo de confianza del 95%, 0.09-0.30). En esta revisión se analiza la información preclínica y clínica disponible relacionada con el papel potencial de esta droga en la prevención del cáncer de mama, y se estudian los mecanismos por los cuales puede ejercer este efecto. Para este fin, se identificaron los artículos en

idioma inglés más relevantes publicados entre 1966 y enero de 2003 mediante una búsqueda en MEDLINE que empleó los términos *raloxifeno*, *keoxifeno*, *tamoxifeno*, *SERM*, *estrógeno*, *receptor de estrógeno*, *factores de crecimiento*, *mama*, *mamario* y *apoptosis*.

Evidencia de la reducción del riesgo de cáncer de mama con raloxifeno

Datos de estudios realizados *in vivo* e *in vitro* sustentan que el raloxifeno cumple un papel en la reducción del riesgo de cáncer de mama. El raloxifeno antagoniza la proliferación de las células tumorales mamarias estimulada por los estrógenos. Este efecto ha sido estudiado de un modo más minucioso en la línea de células tumorales MCF-7, una línea celular humana de adenocarcinoma mamario con una respuesta proliferativa intensa a las concentraciones de estrógenos de entre 10 y 20 pmol/l. En estas células, el raloxifeno es un inhibidor potente de la proliferación inducida por los estrógenos, con una IC₅₀ (concentración necesaria para una inhibición del 50%) de ±0.2 nmol/l. Estos efectos antiproliferativos son específicos de las respuestas mediadas por estrógenos, dado que no se han observado estos efectos en líneas celulares que no son dependientes de estos últimos. También se han observado efectos antitumorales en una variedad de modelos de cáncer de mama *in vivo*. Algunos informes señalan que tumores inducidos por carcinógenos químicos como la nitrosometilurea (NMU) y el dimetilbenzantraceno se previenen cuando la administración de este SERM comienza antes o junto con la administración del carcinógeno. En el estudio realizado con NMU, además, se encontró una interacción interesante entre el raloxifeno y el ácido retinoico 9-*cis*, al observarse un efecto adicional relacionado con el desarrollo de cáncer de mama. En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y a doble ciego, el raloxifeno mostró un efecto antiproliferativo al compararse los niveles de Ki67 (un marcador de proliferación) en muestras pareadas de biopsias efectuadas antes y después del tratamiento en 167 mujeres posmenopáusicas con edades entre 50 y 80 años con cáncer de mama en estadio I o II. En las pacientes con tumores con receptores positivos para estrógenos se evidenció un descenso promedio del 21% en la expresión del marcador respecto de l valor basal en las mujeres que recibieron 60 mg diarios de raloxifeno, y un aumento en la media del 7% en las que recibieron placebo. Este modulador de los receptores de estrógenos no tuvo efectos significativos sobre los tumores no dependientes de estrógenos. En el estudio MORE las participantes no fueron seleccionadas a partir del riesgo de cáncer; sino que su incidencia fue un criterio de valoración secundario evaluado mediante una mamografía opcional después del primer año y obligatoria transcurridos 2, 3 y 4 años. En este ensayo, las pacientes que recibieron la droga presentaron menor incidencia de cáncer de mama en comparación con las tratadas con placebo (62% menor en las que recibieron 60 mg o 120 mg diarios de la droga [riesgo relativo 0.38; intervalo de confianza del 95%, 0.24-0.58]). En los tumores que fueron invasivos, la reducción en la incidencia fue del 72% (riesgo relativo 0.28; intervalo de confianza del 95%, 0.17-0.46); el descenso significativo en el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue notable al segundo año de tratamiento ($p < 0.001$). En los casos de neoplasias invasivas con receptores positivos, la reducción en el porcentaje de incidencia para el raloxifeno en comparación con el placebo fue del 84% (riesgo relativo 0.16; intervalo de confianza del 95%, 0.09-0.30). Los resultados de este ensayo (y de otros estudios clínicos) indican que las mujeres con los niveles basales más elevados de estradiol presentan, por lo general, un riesgo más elevado de cáncer de mama invasivo. El tamoxifeno es actualmente el único SERM indicado para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama. Dado que no se han efectuado comparaciones directas entre el tamoxifeno y el raloxifeno para evaluar la reducción del riesgo de esta neoplasia, se encuentra en desarrollo desde julio de 19 99 el estudio STAR (*NSABP P-2 Study of Tamoxifen and Raloxifene*), un ensayo de 5 años de duración que incluye a 19 000 mujeres posmenopáusicas sin cáncer de mama pero con alto riesgo para su desarrollo, las cuales serán aleatorizadas para recibir raloxifeno o tamoxifeno. Los criterios de valoración primarios incluyen el número de casos de cáncer de mama invasivo y los efectos adversos.

Papel del raloxifeno en la carcinogénesis mamaria

El raloxifeno es un SERM; es decir, que sus efectos están mediados principalmente a través de los receptores de estrógenos. Hasta la fecha se han identificado dos subtipos diferentes de estos receptores (llamados ER α y ER β), los cuales difieren en su secuencia de codificación genética, distribución tisular y estructura proteica. El raloxifeno se une con alta afinidad a ambos receptores. La unión de los estrógenos con su receptor produce un cambio de su estructura, se dimeriza y provoca además la unión posterior de coactivadores y represores. En el tejido mamario, el resultado es la activación de la transcripción de genes y la estimulación de la proliferación celular. Los SERM son ligandos del receptor para los estrógenos que, a través de una unión competitiva

con el receptor, producen efectos similares a los de los estrógenos en algunos tejidos y bloquean su efecto en otros. En el tejido mamario, el raloxifeno, al igual que el tamoxifeno, parece ejercer su acción antiestrogénica a través del bloqueo de la unión de los coactivadores. Más específicamente, al unirse al receptor, el raloxifeno se orienta de modo tal que el receptor de estrógenos sufre cambios en su conformación, bloqueando el sitio AF-2 (el cual sirve como sitio de unión para coactivadores y correpresores), inhibiendo de esta manera la transcripción de secuencias específicas de ADN. Es importante señalar que los SERM tienen diferentes perfiles de agonismo y antagonismo estrogénico, posiblemente como resultado de efectos únicos sobre la conformación del receptor para los estrógenos generados por la unión del ligando. Así, el tamoxifeno no está asociado con incremento del riesgo de cáncer de endometrio, mientras que el raloxifeno no ha mostrado este efecto desfavorable. El mecanismo de acción de los estrógenos y los SERM es complejo. La actividad biológica del ligando depende no sólo de su estructura, sino también de factores celulares y tisulares específicos, como la distribución de los receptores ER α y ER β , y la expresión relativa de los coactivadores y correpresores en la célula blanco.

Otros mecanismos por los cuales el raloxifeno puede reducir el riesgo de cáncer de mama Los efectos antagónicos del raloxifeno sobre los receptores para los estrógenos pueden no ser el único mecanismo por el cual este SERM ejerce su efecto sobre el tejido mamario. También existe un potencial efecto sobre la inhibición de la biodisponibilidad de los estrógenos o un efecto antitumoral independiente de los estrógenos. En un estudio multicéntrico y controlado con placebo (Shang Y y colaboradores, 2002), realizado en 93 mujeres posmenopáusicas, el empleo de raloxifeno se asoció con incremento en los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Es esperable que un incremento en estos niveles reduzca el nivel de estrógenos disponibles, lo que posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de mama. Se ha observado que el raloxifeno inhibe la actividad de la fosfolipasa D en líneas celulares con receptores para estrógenos positivos y negativos. Esta fosfolipasa ha sido implicada en la transformación celular, dado que se hallaron niveles y actividad elevados de ésta en el cáncer de mama en seres humanos y en el cáncer gástrico. En la actualidad no hay datos suficientes que avalen un efecto antitumoral del raloxifeno mediante la inducción de la apoptosis de células tumorales. En el ensayo MORE, las mujeres que recibieron raloxifeno tuvieron menor incidencia de cáncer clínicamente detectable, que podría ser el resultado de un efecto antiestrogénico sobre las células de la mama. Sin embargo, no está claro en qué estadio o estadios el raloxifeno interviene en este proceso carcinogénico. Es posible que una intervención temprana sobre la carcinogénesis ocurra por la inhibición, iniciación y promoción de la proliferación celular. Tanto el tamoxifeno como el inhibidor de la aromatasas letrozol no han mostrado efecto estadísticamente significativo sobre el Ki67 en el tejido mamario normal, lo que sugiere que la reducción en la actividad estrogénica o en la concentración no inhibe la proliferación de tejido mamario normal. Dada la escasez de datos en esta área, son necesarios estudios adicionales para evaluar el papel potencial de los SERM en el progreso de la carcinogénesis en un estadio temprano. El raloxifeno también puede intervenir en la enfermedad en una etapa más avanzada, a través de una acción tumoricida o citostática. Si el raloxifeno tiene un efecto tumoricida, se podría esperar que la finalización del tratamiento tenga una acción residual; ésta todavía no ha sido informada con la terapia con raloxifeno pero sí con tamoxifeno.

Conclusiones

Hay indicios preclínicos y clínicos que sugieren que el raloxifeno desempeña un papel en la prevención del cáncer de mama, mediado, supuestamente, por la unión competitiva al receptor para los estrógenos. Los resultados de estudios preclínicos y de ensayos actualmente en marcha contribuirán a clarificar el papel potencial del raloxifeno en la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el raloxifeno?

- A. Sólo se han evidenciado efectos antiproliferativos del raloxifeno en cánceres de mama independientes de estrógenos.**
- B. Todos los moduladores selectivos del receptor de estrógenos tienen las mismas propiedades agonistas y antagonistas sobre los estrógenos en los mismos tejidos.**
- C. La actividad biológica de los estrógenos y de los moduladores selectivos dependen de su estructura, y de factores celulares y tisulares específicos, entre otros.**
- D. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.**

[Respuesta Correcta](#)

FARMACOLOGIA, APLICACIONES CLINICAS Y EFECTOS ADVERSOS DE LA TERIPARATIDA

Dinamarca

La teriparatida está aprobada en la Unión Europea para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica manifiesta a una dosis de 20 µg/día durante 18 meses por vía subcutánea.

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 94(6): 260-270, Jun 2004

Autores:

Brixen K, Christensen P, Ejersted C y Langdahl B

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Endocrinology, Odense University Hospital; Clinical Pharmacology, University of Southern Denmark, Odense; Department of Endocrinology and Metabolism, Aarhus University Hospital, Dinamarca

Título original:

[Teriparatide (Biosynthetic Human Parathyroid Hormone 1-34): A New Paradigm in the Treatment of Osteoporosis]

Título en castellano:

Teriparatida (Hormona Paratiroidea Humana Biosintética 1-34): Nuevo Ejemplo para el Tratamiento de la Osteoporosis

Introducción

La osteoporosis es una patología que se caracteriza por el descenso de la masa ósea y el deterioro de la arquitectura del hueso, lo que provoca una pérdida de su fuerza e incremento del riesgo de fracturas. El tratamiento ideal de esta patología debe ser disminuir la incidencia de estas fracturas mediante la normalización de la masa ósea y de su arquitectura. Diversas drogas son eficaces para la reducción de fracturas: estrógenos-progestágenos, raloxifeno, calcio y vitamina D, etidronato, risedronato, alendronato y calcitonina. Sin embargo, todas estas son antirresortivas y carecen de propiedades anabólicas sobre el hueso. Se sabe desde 1932 que la hormona paratiroidea (PTH) tiene efectos anabólicos sobre el hueso. La teriparatida [PTH humana biosintética (1-34)] fue aprobada recientemente para el tratamiento de la osteoporosis en los EE.UU. y la Unión Europea. El presente trabajo resume los datos preclínicos y clínicos disponibles y discute el uso práctico de esta hormona.

Farmacocinética y farmacodinamia

La teriparatida se biosintetiza con el empleo de *Escherichia coli* como huésped. Los efectos moleculares están mediados por el receptor de membrana 1 que se encuentra en los osteoblastos

y en las células de los túbulos renales. La unión del ligando al receptor activa a la adenilato ciclasa y a diversas fosfolipasas (A, C, D) e incrementa los niveles intracelulares de calcio y AMPc. Las hormonas paratiroideas (1-31), (1-34), (1-38) y (1-84) parecen tener el mismo efecto anabólico sobre el hueso. La biodisponibilidad de la teriparatida es, aproximadamente, del 95% después de su administración subcutánea. Aplicada por esta vía, tiene una vida media de 75 minutos y sus niveles séricos son 20% a 30% inferiores en los hombres respecto de las mujeres. Se metaboliza en el hígado y en los riñones, y no se han descrito interacciones con otras drogas. Los efectos del tratamiento continuo e intermitente difieren considerablemente. La terapia intermitente incrementa el número de osteoblastos y la formación ósea; estos efectos se explican principalmente por la activación de osteoblastos preexistentes, el aumento en la diferenciación de células precursoras y la reducción de la apoptosis de estas células. El tratamiento continuo provoca hipercalcemia y alteración en la histología ósea. Los osteoblastos dirigen el remodelamiento óseo mediante la producción de diversas citoquinas. El RANKL (*receptor activator of NF-kappaB ligand*) es un miembro de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral y un factor principal que estimula la osteoclastogénesis y la resorción ósea a través de la unión con su receptor en los preosteoclastos. El efecto del RANKL se ve atenuado por la osteoprotegerina, un receptor soluble señuelo para el RANKL que también es producido por los osteoclastos.

Estudios preclínicos

Se han demostrado efectos anabólicos de la teriparatida sobre el hueso trabecular en ratas, conejos, perros y monos. Además, incrementa la integridad estructural del hueso trabecular y su fuerza. Estos efectos anabólicos son pronunciados a nivel del hueso trabecular y sobre la superficie endóstica del hueso cortical. En la rata, incrementa la masa de hueso cortical y la fuerza. En contraste, en monos, perros y conejos se produce remodelación e incremento de la porosidad del hueso cortical; sin embargo, debido al incremento del diámetro del hueso, parece que la fuerza ósea no resulta afectada por el aumento de la porosidad.

Estudios clínicos

En el estudio clínico cardinal de Neer y colaboradores (2001), 1 637 mujeres con más de 5 años de menopausia fueron aleatorizadas para recibir 20 µg o 40 µg de teriparatida o placebo; todas las pacientes presentaban fracturas vertebrales y recibieron suplementos de calcio y vitamina D. En este estudio, la administración de la droga redujo significativamente la incidencia de fracturas vertebrales nuevas en un 65% (dosis de 20 µg/día) y 69% (dosis de 40 µg/día). En términos absolutos, se constató la aparición de fracturas nuevas en un 4-5% de las pacientes tratadas; esto se observó en el 14% de las que recibieron placebo. La dosis aprobada de 20 µg/día evita una fractura vertebral por cada 12 pacientes/año. La protección relacionada con las fracturas se hizo evidente aproximadamente después de 12 meses; los datos preliminares provenientes de estudios de seguimiento indican que la prevención persiste tras la finalización del tratamiento. En este mismo estudio, la teriparatida incrementó significativamente la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar luego de 3 meses de administración. Después de 18 meses, la DMO había aumentado en un 9.7%, mientras que en la cadera se evidenció un incremento en la DMO, significativo, aunque menos pronunciado, del 2.6%. La teriparatida aumenta los marcadores bioquímicos de formación ósea (PICP, PINP, fosfatasa alcalina y osteocalcina) entre un 67% y 230%; el valor máximo se produce entre los meses primero y duodécimo. Los marcadores de resorción ósea (piridinolina urinaria y NTX) se incrementaron entre 125% y 375%, con un valor máximo entre el noveno y el duodécimo mes. La teriparatida mejora la microarquitectura ósea en modelos animales y humanos al incrementar el grosor cortical y el área transversal de los cuerpos vertebrales. También aumenta la calcemia, la cual alcanza un punto máximo después de aproximadamente 4 a 6 horas y tiene una duración de entre 16 y 24 horas. También provoca un descenso leve en la fosfatemia y en los valores séricos de 25-hidroxivitamina D, y aumenta los de 1,25 dihidroxivitamina D. La secreción endógena de la PTH se halla disminuida, aunque hasta el momento se desconoce el significado de esta observación. La teriparatida está aprobada en la Unión Europea y los EE.UU. para el tratamiento de mujeres con osteoporosis grave posmenopáusica, con riesgo elevado de fracturas. Además, en este último país también ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis grave en hombres.

Comparaciones con otros tratamientos

En un ensayo aleatorizado y a doble ciego (Body y colaboradores, 2002), el cual incluyó a 146 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la dosis de 40 µg diarios de teriparatida (dosis más

alta que la aprobada) fue comparada con 10 mg diarios de alendronato. Después de 14 meses de tratamiento, la DMO de la columna lumbar fue significativamente mayor en el grupo tratado con teriparatida respecto del alendronato (12.2% *versus* 5.6%, $p < 0.001$). La DMO del cuello femoral también se incrementó en mayor medida con la teriparatida; la cual redujo la DMO del radio distal, mientras que el alendronato no tuvo efecto sobre ella. Asimismo, la incidencia de fracturas en el esqueleto apendicular fue significativamente menor en el grupo tratado con teriparatida; sin embargo, el número absoluto de fracturas fue muy pequeño (3 *vs.* 10, $p = 0.04$) e incluyó fracturas no osteoporóticas. Además, debe señalarse que la relación entre el incremento de la DMO durante el tratamiento con teriparatida y la eficacia contra las fracturas no está totalmente aclarada.

Tratamiento combinado

El efecto del tratamiento combinado con teriparatida y terapia de reemplazo hormonal ha sido evaluado en un estudio abierto y aleatorizado (Lindsay y colaboradores, 1997), en el cual pacientes con valores de DMO estables que habían recibido al menos 1 año de terapia hormonal fueron distribuidas aleatoriamente para recibir teriparatida más hormonas u hormonas durante 3 años. La DMO de la columna lumbar se incrementó en un 13% en el grupo con tratamiento combinado, en tanto que no se observaron cambios en el grupo tratado con hormonas. En otro estudio abierto (Finkelstein y colaboradores, 2003) se demostró que el uso concomitante de alendronato reduce (o retrasa) el efecto anabólico de la teriparatida. También se estudió el efecto combinado de teriparatida y estrógenos en un estudio abierto (Lane y colaboradores, 1998) que incluyó a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis inducida por glucocorticoides. La DMO presentó mayor incremento en el grupo que recibió la terapia combinada (11.1%) que en las que recibieron sólo estrógenos (1.3%, $p < 0.001$). No se hallaron diferencias significativas en la DMO de la cadera o del antebrazo.

Tratamiento secuencial

Finalizado el tratamiento con teriparatida, la DMO de la columna lumbar se reduce aproximadamente en un 2-3% después de 2.5 años. El efecto de la hormona paratiroidea (1-84) seguida de alendronato fue evaluado en un estudio abierto; después de la administración de 50, 65 o 100 μ g diarios de hormona paratiroidea (1-84) o placebo durante 1 año, 75 pacientes recibieron 10 mg diarios de alendronato por 1 año más. La hormona paratiroidea (1-84) incrementó la DMO de la columna lumbar en un 7.1%, mientras que el tratamiento secuencial lo hizo en un 13.4%. Desde el punto de vista clínico, el efecto de una terapia antirresortiva antes del tratamiento con teriparatida es de gran interés, debido a que es el escenario de muchos pacientes potenciales. El tratamiento cíclico con hormona paratiroidea (1-34) y calcitonina no es superior al tratamiento cíclico con hormona paratiroidea (1-34) sola.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes de la teriparatida son náuseas, vómitos, cefaleas, vértigo y calambres en las piernas, los cuales provocan la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes tratados con una dosis de 20 μ g diarios. Se ha observado hipercalcemia en hasta el 11% de los pacientes tratados; la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia fue necesaria en el 3% y 0.2%, respectivamente. La teriparatida incrementa la excreción urinaria de calcio, la magnesemia y la uricemia. No se han comprobado complicaciones como enfermedad cardiovascular, litiasis renal, úlcera péptica o hipertensión. En algunos casos, con la primera dosis aparece hipotensión ortostática de corta duración, pero no impide el tratamiento continuo. En estudios realizados en ratas con empleo de dosis 4 a 5 veces más altas que la dosis máxima utilizada en estudios en seres humanos (40 μ g/día) y de por vida, la teriparatida se asoció con desarrollo de osteosarcoma. Cabe señalar que el crecimiento esquelético de la rata es longitudinal y que el proceso dominante es el de modelado durante toda su vida, mientras que en los seres humanos adultos el crecimiento cesa y el proceso predominante es el de remodelado. En monos, la dosis de 5 μ g/kg durante 18 meses no se asoció con sarcomas. Ninguno de aproximadamente 2 800 participantes en ensayos clínicos presentó esta complicación. Esta droga no debería prescribirse a niños, mujeres embarazadas, en período de lactancia o con hipercalcemia, enfermedad de Paget, tumores malignos del esqueleto o pacientes que recibieron radioterapia sobre el hueso.

Dosificación y evaluación del tratamiento

La dosis aprobada es de 20 µg por día, durante 18 meses en Europa y durante 24 meses en los EE.UU. La administración se realiza por vía subcutánea y el precio actual del tratamiento es de aproximadamente 6 800 euros al año. Si bien son muy infrecuentes los casos de hipercalcemia, se recomienda la medición de la calcemia a intervalos periódicos (por ejemplo, a las semanas 1, 4, 12 y luego cada 3 meses) y del efecto del tratamiento mediante densitometría ósea. El programa óptimo de seguimiento no está todavía determinado.

Conclusiones

La teriparatida, el primer tratamiento anabólico eficaz documentado para la osteoporosis, está aprobada en la Unión Europea para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica manifiesta a una dosis de 20 µg/día durante 18 meses por vía subcutánea. El tratamiento, señalan los expertos, debería restringirse a las mujeres con osteoporosis menopáusica (puntaje T menor de -2.5 y 1 fractura vertebral o más), al menos 5 años después de la menopausia. Se puede considerar la utilización del tratamiento en hombres con osteoporosis manifiesta y en aquellos pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides. En las mujeres, puede emplearse junto con la terapia de reemplazo hormonal, en tanto que el alendronato atenúa su efecto. Debería asegurarse la suplementación adecuada con calcio (1 000 mg diarios) y vitamina D (800 UI por día). La evaluación de la terapéutica debe realizarse con densitometrías óseas y calcemias periódicas. Finalizado el uso de esta hormona, concluyen los autores, debería considerarse el empleo de tratamientos antirresortivos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la teriparatida?

- A. La vida media de la teriparatida es de 15 minutos cuando se administra por vía subcutánea.**
- B. El efecto de la teriparatida está mediado por la activación de los osteoclastos y por la disminución de su apoptosis.**
- C. La dosis aprobada para el tratamiento es de 20 µg/día.**
- D. Los valores séricos son 50% más elevados en los hombres que en las mujeres**

[Respuesta Correcta](#)

ANALIZAN LA PARTICIPACION DE FACTORES DE TRANSCRIPCION EN LA DIFERENCIACION DE OSTEOCLASTOS

Osaka, Japón

La activación del c-Jun es muy importante en la formación de osteoclastos regulada por RANKL tanto *in vivo* como *in vitro*; además, el c-Jun actúa en cooperación con el factor nuclear de células T activadas 1 (NFAT1 [*nuclear factor of activated T cells 1*]).

Journal of Clinical Investigation 114(4):475-484, Ago 2004

Autores:

Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Biochemistry, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japón

Título original:

[Critical Roles of c-Jun Signaling in Regulation of NFAT Family and RANKL-Regulated Osteoclast Differentiation]

Título en castellano:

Importancia de la Función de Señalización Mediada por el c-Jun en la Diferenciación de Osteoclastos Regulada por la Familia NFAT y RANKL

Introducción

El remodelamiento óseo está controlado por el equilibrio entre la formación y la resorción de hueso. Muchas enfermedades osteopénicas, entre ellas osteoporosis, artritis reumatoidea, enfermedad de Paget, metástasis óseas líticas y neoplasias se caracterizan por resorción ósea progresiva y excesiva mediada por osteoclastos, células gigantes multinucleadas que se originan a partir de células hematopoyéticas. El RANKL (*receptor activator of NF- κ B ligand*), un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, se expresa en osteoblastos y células del estroma y promueve la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos en osteoclastos. Los ratones deficientes en RANKL tienen osteopetrosis, con ausencia completa de formación de osteoclastos. Estos hallazgos sugieren que se trata de un factor esencial en la diferenciación de osteoclastos. El RANKL ejerce sus efectos biológicos a través del receptor del NF- κ B (RANK [*receptor activator of NF- κ B*]) que se expresa en precursores de osteoclastos; también interactúa con una molécula intracelular, el factor 6 asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral TNF (TRAF6 [*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*]) que tiene un papel importante en la activación ulterior de vías de señalización. El RANKL estimula a la c-Jun N-terminal quinasa (JNK), que a su vez activa al factor de transcripción c-Jun, el cual forma un complejo con la proteína activadora 1 (AP-1) y c-Fos, un factor de transcripción esencial para la formación de osteoclastos. Aun que los hallazgos también sugieren la participación del c-Jun en la diferenciación de los osteoclastos, a diferencia del NF- κ B, el papel fisiológico del c-Jun en la diferenciación inducida por RANKL aún no se conoce con precisión. En este trabajo los autores analizan la participación del c-Jun en la formación de osteoclastos y los mecanismos moleculares en los cuales está involucrado este factor de transcripción.

Métodos y resultados

Dado que en ratones con deficiencia de c-Jun el embrión no supera esta etapa, se trabajó con animales transgénicos (TRAP-DN-c-Jun TG), con mayor densidad de huesos largos, mandíbula y vértebras, en comparación con animales de control y con escasos osteoclastos. La formación de osteoclastos a partir de células esplénicas es sustancialmente inferior respecto de ratones normales. En cambio, señalan los expertos, la diferenciación en osteoblastos, un evento esencial en la formación de hueso, está intacta en estos animales transgénicos. Por este motivo, los ratones TRAP-DN-c-Jun TG manifiestan osteopetrosis típica por una alteración en la formación de osteoclastos y permiten confirmar que el c-Jun es un factor de transcripción esencial en la diferenciación de osteoclastos *in vivo*. Para comprender los mecanismos moleculares por los cuales

el c-Jun regula la diferenciación de osteoclastos inducida por el RANKL, se evaluó la activación de JNK y c-Jun en precursores de osteoclastos, en macrófagos de médula ósea (MMO) y en células RAW264 en presencia de RANKL soluble. El tratamiento con este factor indujo la diferenciación de MMO y de células RAW264 en células similares a osteoclastos multinucleados TRAP⁺ (*tartrate-resistant acid phosphatase-positive*) y activó la expresión de JNK1, JNK2 y c-Jun en estas células. Asimismo, la incubación con un inhibidor de JNK anuló por completo la activación de JNK y c-Jun y la formación de células similares a osteoclastos TRAP⁺. Sin embargo, es necesaria una activación sostenida de JNK y c-Jun para que ocurra la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL. En un paso posterior se interfirió la señalización mediada por c-Jun mediante el uso de ARN pequeño de interferencia (siRNA [*small interfering RNA*]). Los hallazgos, en conjunto, demostraron que la señalización a través del c-Jun interviene específicamente en el efecto del RANKL y en la diferenciación de osteoclastos. Experimentos posteriores con bloqueo del c-Fos mostraron que este factor también es necesario en la regulación de la formación de osteoclastos mediada por el RANKL. Los complejos c-Jun/c-Fos se asocian con proteínas de la familia NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) y regulan genes de transcripción específicos en células T y otros tipos celulares. Por este motivo, se investigó la participación del NFAT en la génesis de osteoclastos y la relación entre la señalización mediada por RANKL y NFAT. En células RAW264 diferenciadas en células multinucleadas TRAP⁺ luego del tratamiento con RANKL soluble, la actividad transcripcional de NFAT estuvo sustancialmente elevada en comparación con células RAW264 no diferenciadas. Además, hubo expresión de NFAT1 en MMO, RAW264 y osteoclastos diferenciados; la expresión excesiva de TRAF6 (que simula los efectos del RANKL) incrementa considerablemente la actividad del factor NFAT1. Las observaciones en general indican que las señales derivadas del RANKL activan la función del NFAT1 y, en consecuencia, regulan la formación de osteoclastos. El tratamiento con ciclosporina, un inhibidor de calcineurina –fosfatasa dependiente de calmodulina– inhibió la diferenciación de osteoclastos en cultivos de médula ósea, mientras que el inhibidor más selectivo (péptido VIVIT) suprimió por completo la diferenciación de células RAW264 en osteoclastos. Los hallazgos confirman la importancia del NFAT1 en la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL. Asimismo, la expresión exacerbada de este factor en células RAW264 se asoció con la diferenciación de células esplénicas murinas en células similares a osteoclastos multinucleados TRAP⁺. Después de confirmar la participación de c-Jun y NFAT en la formación de osteoclastos se realizaron experimentos tendientes a establecer las relaciones funcionales entre ambos. La formación de células semejantes a osteoclastos inducida por NFAT1 y NFAT2 estuvo aumentada en modelos celulares con expresión excesiva de c-Jun y c-Fos. En cambio, la falta de expresión de cualquiera de estos dos últimos factores bloqueó la diferenciación de osteoclastos inducida por NFAT1 o NFAT2 de células RAW264, lo que demuestra la importancia de la colaboración de los complejos c-Jun/c-Fos y NFAT en la diferenciación de osteoclastos.

Discusión

Si bien diversos estudios genéticos demostraron con claridad que la participación de RANK, TRAF6 y NF- κ B, que traducen las señales derivadas del RANKL, es esencial en la diferenciación de osteoclastos, los mecanismos moleculares precisos todavía no eran conocidos. El presente estudio muestra que los ratones transgénicos sin expresión del c-Jun tienen osteopetrosis, debido esencialmente a la alteración en la diferenciación de osteoclastos. Paralelamente, el bloqueo de la vía dependiente de JNK y c-Jun suprimió la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL soluble. Lo mismo ocurrió al bloquearse la expresión de JNK1 o c-Jun. Los resultados genéticos y bioquímicos de este estudio indican, en general, que la activación del c-Jun es indispensable para la diferenciación de los osteoclastos dependiente del RANKL a partir de células progenitoras. La identificación de la familia NFAT como importante factor de transcripción en la formación de osteoclastos, concluyen los expertos, establece nuevas perspectivas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades óseas como osteoporosis y artritis reumatoidea.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores es esencial en la diferenciación de osteoclastos mediada por el ligando del activador del receptor NF-kB (RANKL)?

- A. c-Jun.
- B. NFAT.
- C. c-Fos.
- D. Todos ellos.

[Respuesta Correcta](#)

● EVALUACION DEL SISTEMA MUSCULOESQUELETICO EN LOS NIÑOS

Reino Unido

Es habitual que en niños no se efectúe la evaluación rutinaria del sistema musculoesquelético; no obstante, las enfermedades relacionadas en esta edad son frecuentes y puede haber síntomas ocasionados por trastornos que pongan en riesgo la vida o que provoquen alta morbilidad.

Rheumatology 43(8):1045-1049, 2004

Autores:

Myers A, McDonagh JE, Gupta K y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Rheumatology and Child Health, University of Newcastle upon Tyne; Institute of Child Health, University of Birmingham, Birmingham Children's Hospital; Rheumatology, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth; Paediatrics, St Mary's Hospital, Portsmouth; Rheumatology, Newcastle Hospitals NHS Trust; Reino Unido

Título original:

[More "Cries From the Joints": Assessment of the Musculoskeletal System is Poorly Documented in Routine Paediatric Clerking]

Título en castellano:

Más "Lamentos desde las Articulaciones": La Evaluación del Sistema Musculoesquelético está Mal Documentada en los Exámenes Pediátricos de Rutina

Introducción

Los médicos que tratan a niños y adolescentes, señalan los autores, deben tener la capacidad para realizar una evaluación completa del sistema musculoesquelético (SME). Los problemas del SME son comunes en los niños, y eventualmente pueden poner en riesgo la vida; es el caso de patologías como la osteomielitis, la leucemia, o las lesiones no accidentales. En segundo lugar, el diagnóstico de la mayoría de los problemas del SME es esencialmente clínico y no de laboratorio. En tercer término, es posible que los niños no refieran los síntomas. En cuarto lugar, el retraso en el diagnóstico puede afectar adversamente el resultado final. Los autores habían comunicado en otro trabajo (*Clin Exp Rheumatol*, 2003) que es frecuente que transcurra un largo período de tiempo entre la aparición de los síntomas del SME y el diagnóstico y el acceso a grupos pediátricos reumatológicos multidisciplinares. La evaluación adecuada del SME puede ser la única forma de detectar la existencia de anomalías articulares, facilitando, de esta manera, el diagnóstico y la derivación a

inseguridad en la evaluación de pacientes pediátricos. El objetivo de este estudio multicéntrico fue describir la documentación de la evaluación del SME en los pacientes pediátricos internados e investigar la confianza que tienen los médicos en su capacidad para evaluar el SME.

Métodos

Fueron incluidos pacientes pediátricos consecutivos, admitidos en uno de los 3 centros participantes en un período de 4 semanas. Se determinaron los sistemas evaluados y se registró el diagnóstico primario. Además, se revisaron notas y se envió por correo o un cuestionario a los pediatras para investigar sobre la enseñanza de la evaluación del SME y la competencia de los profesionales en la evaluación de este sistema. Se utilizó una escala creciente de confianza de los pediatras intervinientes, de 1 a 4 puntos, en relación con el examen del sistema musculoesquelético, y se la comparó con la confianza que los pediatras participantes manifestaron por sus evaluaciones de otros aparatos o sistemas.

Resultados

Fueron identificados 257 pacientes en los 3 centros participantes; la edad promedio fue de 3 años y no hubo diferencias significativas en la distribución de los pacientes por edades y género entre los hospitales participantes. Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0001$) en el espectro de diagnósticos primarios entre los centros intervinientes. Los diagnósticos de ingreso más habituales fueron las infecciones agudas –principalmente las respiratorias–, seguidas por asma bronquial, dolor abdominal, cefaleas, exantemas, envenenamiento accidental y problemas relacionados con enfermedades crónicas (por ejemplo, diabetes y fibrosis quística). Trece niños tuvieron más de un diagnóstico: 6 infantes fueron ingresados con infecciones agudas pero eran portadores de patologías crónicas incluyendo fibrosis quística en 1 caso, síndrome de Down en otro, diabetes en 1 y asma y eccema en 2, respectivamente. Hubo variaciones considerables entre los centros participantes en relación con el interrogatorio acerca de los antecedentes y estos datos fueron escasos en comparación con los obtenidos del examen de los diferentes aparatos y sistemas. Los antecedentes relacionados con todos los aparatos y sistemas se registraron en menos del 50% de los casos, excepto para los sistemas respiratorio (RE) y gastrointestinal (GI). Los exámenes oculares y del SME sólo se registraron en menos del 5% de pacientes. Sin embargo, los datos obtenidos del examen del aparato cardiovascular (CV), RE, y GI se registraron en más del 90% de los pacientes; en tanto, el porcentaje fue inferior para otros sistemas como el nervioso (notificado en el 38% de los casos), piel (32%), ojos (10%) y SME (4%). En los casos en que se habían registrado los antecedentes correspondientes a los sistemas CV, RE y GI, existió invariablemente documentación del examen de estos sistemas. En el resto de los sistemas hubo evidencia de examen sólo en una proporción de aquellos en los que se habían tomado los antecedentes en relación con éstos. Sólo en 8 casos se investigaron antecedentes del SME, de los cuales 3 brindaron respuestas positivas. En 11 niños hubo evidencia de que se había efectuado el examen del SME, 3 de los cuales tenían síntomas. Tres pacientes tenían un diagnóstico reumatológico, y hubo evidencia de que el examen del SME fue limitado; en ninguno se evaluó la marcha. En cuanto a la confianza en la evaluación del SME, la mayoría respondió que había recibido algún entrenamiento formal sobre evaluación del SME antes de graduarse, y el 75% recibió entrenamiento reumatológico luego de la graduación. Ninguno se entrenó en relación con la evaluación pediátrica del SME antes de graduarse, y 34/50 lo hicieron luego de graduados. Respecto de la evaluación de sus exámenes del SME, 6/67 manifestaron que no tenían confianza; 35/67 tenían cierta confianza; 24/67 tenían confianza en la mayoría de los aspectos; y 2/67 manifestaron plena confianza. Esto contrastó con la confianza de los profesionales en relación con la evaluación de otros aparatos o sistemas, en que la mayoría sentía confianza en la mayor parte de los aspectos o plena confianza en el caso de los sistemas CV, RE y GI.

Discusión

En este estudio se observa que los antecedentes y la evaluación del SME en muy pocas ocasiones se realiza en los niños internados en hospitales, independientemente del motivo de internación. Esto se contrapone notoriamente con otros aparatos o sistemas, que son evaluados de manera sistemática en la mayoría de los niños. Además, los médicos en formación carecen de confianza en su capacidad para evaluar el SME, en comparación con otros sistemas. La deficiente evaluación que se hace del SME es probable que refleje las prácticas clínicas vigentes en la actualidad en pediatría en el Reino Unido. Es posible que el estudio presente algunos sesgos: posibilidad de sobreestimar las herramientas de evaluación del SME, dado que se consideraron positivas todas las notas en que se

lo mencionaba, sin que importara la profundidad de la evaluación; o de subestimarlas, dado que se consideró que la ausencia de registro en la historia clínica implica que no se hizo el examen del SME. Dado que las manifestaciones relacionadas con el SME no son formas de presentación frecuentes en los niños, la mala evaluación del SME puede retardar el diagnóstico y finalmente afectar los resultados evolutivos. Es probable que en enfermedades agudas no sea adecuado realizar la evaluación del SME en la consulta inicial, pero al menos debería ser examinado en consultas posteriores, especialmente si se tiene en cuenta que los niños son controlados en muchas ocasiones. Los síntomas del SME pueden ser la forma de presentación de enfermedades que ponen en riesgo la vida de los pacientes (leucemia, lesiones no accidentales, artritis idiopática juvenil, vasculitis) y constituyen una fuente común de morbilidad debida a enfermedades crónicas (fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria). Si bien hubo diferencias en los diagnósticos en los centros que participaron, las infecciones fueron la causa más frecuente de admisión. Las complicaciones del SME ocasionadas por infecciones son frecuentes, desde artralgias y artritis reactiva a osteomielitis y artritis séptica. El hecho de que el examen del SME no sea rutinario puede tener múltiples motivos. En primer lugar, la enseñanza de la evaluación del SME no constituye un requerimiento principal en las escuelas de medicina del Reino Unido, al menos en el pregrado. En segundo término, hay poca evidencia en los libros de textos pediátricos que sirva para reforzar las herramientas clínicas. En tercer lugar, no hay consenso sobre lo que significa una evaluación "competente" del SME o el modo en que se lo debe registrar; además, no hay una guía de evaluación del SME validada para uso en niños y adolescentes, teniendo en cuenta variaciones normales dependientes de la edad. Si bien muchos de los médicos fueron entrenados por especialistas, manifiestan falta de confianza en el examen del SME en comparación con otros sistemas. Esta situación podría estar mejorando dado que en otras investigaciones se comprobó que la competencia en la evaluación del SME fue mejor en médicos que habían recibido entrenamiento específico en esta área. En conclusión, este estudio demuestra que la evaluación del SME es muy infrecuente en los exámenes pediátricos. Los pediatras en formación muestran poca confianza en su capacidad de evaluar el SME, en comparación con otros sistemas. Se necesita un modelo de evaluación validado y adecuado para niños, que pueda ser enseñado en el pregrado.

LOS POLIFORMISMOS GENÉTICOS PUEDEN INCIDIR EN LA DENSIDAD ÓSEA DE MUJERES

Aberdeen, Reino Unido

Ciertos polimorfismos de los genes *CYP17* y *CYP19* afectan la síntesis de esteroides sexuales e inciden en la prevalencia de osteoporosis.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89(1):344-351, Ene 2004

Autores:

Somner J, Mclellan S, Cheung J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Chemical Pathology, St. Thomas' Hospital; Osteoporosis Screening Unit, Guy's Hospital, Londres; Bone Research Group, Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen Medical School, Aberdeen, Reino Unido

Título original:

[Polymorphisms in the P450 c17 (17-Hydroxylase/17, 20-Lyase) and P450 c19 (Aromatase) Genes: Association with Serum Sex Steroid Concentrations and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women]

Título en castellano:

La osteoporosis y las fracturas asociadas constituyen un problema sanitario importante. Diversos estudios revelaron que la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un factor pronóstico importante de riesgo de fracturas y es responsable de hasta el 80% de variación en la fortaleza del

hueso. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la regulación de la DMO. La osteoporosis es un trastorno poligénico producto de la interacción de alelos polimórficos comunes y los factores ambientales. Se han identificado varios *loci* genéticos y genes candidatos que están involucrados en la patogénesis de la osteoporosis. Los andrógenos y estrógenos son importantes para el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea. Los niveles tisulares o circulantes de esteroides sexuales constituyen una función de sus tasas de producción y eliminación. En las mujeres posmenopáusicas, la conversión suprarrenal o periférica de los precursores de los esteroides es responsable de casi la totalidad de las concentraciones de estrógenos y testosterona circulantes. Además, la corteza suprarrenal segrega deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y androstenediona. Aunque estos andrógenos tienen efectos relativamente discretos en el esqueleto, sí constituyen una fuente importante de sustrato para la síntesis de esteroides sexuales más potentes. Por lo tanto, los genes involucrados en la síntesis de andrógenos y estrógenos son posibles candidatos asociados con la osteoporosis. El citocromo P450c17ALFA (CYP17) codifica una enzima con actividades 17ALFA-hidroxilasa y 17,20 liasa, paso limitante en la biosíntesis de andrógenos. La primera es responsable de la hidroxilación de pregnolona y progesterona, que son convertidas en precursores esteroides C₁₉ de testosterona y estrógeno mediante la actividad de la 17,20-liasa. Las mutaciones en el gen *CYP17* se asocian con disminución del crecimiento y con osteoporosis. Recientemente se demostró que una variante polimórfica común en el gen *CYP17* (sustitución T --> C en -34 bp a partir del sitio de iniciación de la traslación) está asociada con el tamaño femoral y con las concentraciones de testosterona biodisponible en los hombres. Hasta la fecha ningún estudio evaluó los posibles efectos de este polimorfismo en la DMO y en las concentraciones de los esteroides sexuales y andrógenos suprarrenales en la mujer posmenopáusica. La aromatasa, una enzima de la misma vía biosintética, desempeña un papel clave en la conversión de andrógenos a estrógenos. Es el producto del gen *CYP19*, miembro de la superfamilia de genes P450. Las mutaciones inactivantes en *CYP19* están asociadas con mayor tasa de recambio y disminución de la DMO. Sin embargo, variaciones más sutiles en la actividad de esta enzima, como resultado de variantes polimórficas, pueden afectar la tasa de síntesis de estrógenos y contribuir a la osteoporosis. Se describió un polimorfismo silente (G --> A en Val⁸⁰) en el exón 3, aunque todavía no investigó la posible asociación entre esta variable polimórfica y las concentraciones de estradiol sérico. En la presente experiencia los autores evaluaron si los polimorfismos descritos están asociados con las concentraciones circulantes de los esteroides sexuales y la DMO en un grupo de mujeres posmenopáusicas. La muestra incluyó 136 mujeres posmenopáusicas de entre 46 y 80 años y 116 pacientes con osteoporosis. La información clínica evaluada comprendió edad de menarca y menopausia, años transcurridos desde la menopausia, antecedentes de fracturas, ingesta de lácteos, consumo de tabaco y alcohol, grado de actividad física y antecedentes familiares de osteoporosis. Los autores determinaron la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Se utilizaron los valores iniciales de la DMO en los sujetos con osteoporosis, antes de la institución de la terapia antirresortiva. El ADN genómico fue extraído de los leucocitos de sangre periférica. Un fragmento del ADN genómico que contiene la sustitución T a C en -34 bp en el gen *CYP17* fue amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Para la determinación del polimorfismo G --> A en la posición Val⁸⁰ en *CYP19*, los investigadores generaron un producto 188 bp. Por otra parte, los parámetros de laboratorio evaluados comprendieron testosterona, DHEAS, androstenediona y estradiol. Los autores compararon las frecuencias de alelos esperadas y reales, identificaron las asociaciones entre fenotipos y genotipos, compararon la incidencia de fracturas entre fenotipos e investigaron la contribución independiente de los polimorfismos en la variación de la DMO y en las concentraciones de esteroides sexuales. El análisis no reveló diferencias en la frecuencia de fenotipos entre casos y controles para *CYP19*. Sin embargo, el genotipo *CYP17* CC estuvo sobrerrepresentado en los casos respecto de los controles, aunque los resultados no alcanzaron importancia estadística. También se encontraron valores bajos de DMO en el cuello femoral de las mujeres con osteoporosis y controles con el genotipo CC. Al combinar ambos grupos, los autores observaron una diferencia importante en la DMO del cuello femoral y de la cadera entre los sujetos con los diferentes genotipos *CYP17*. Los individuos con el genotipo CC presentaron menores valores de DMO en la cadera en comparación con quienes exhibieron los genotipos TT y TC. En los sujetos con el genotipo CC fue mayor la prevalencia de fracturas. Los autores comprobaron que el polimorfismo *CYP17* fue un factor independiente importante de la DMO en el cuello femoral en los casos, con una asociación más débil en los controles. No se observó ninguna asociación con *CYP19* en toda la población de estudio, sin diferencias importantes en la DMO entre los genotipos *CYP19*. En otro orden, el análisis no arrojó diferencias importantes en las concentraciones séricas de

estradiol entre casos y controles, mientras que la diferencia fue importante en los valores de androstenediona, DHEAS y testosterona libre, que fueron superiores en los controles. Tampoco se comprobaron diferencias significativas en los niveles de esteroides sexuales y la relación entre testosterona y estradiol entre los genotipos *CYP17*. El genotipo *CYP17* no ejerció un efecto importante en las concentraciones del estradiol sérico. En contraste, los autores observaron una diferencia significativa en las concentraciones séricas de estradiol sólo entre los genotipos *CYP19*. Los sujetos con genotipo GG presentaron concentraciones de estradiol significativamente inferiores. El análisis estadístico reveló que la altura, el peso y el genotipo *CYP19* fueron los únicos factores pronósticos importantes de los niveles de estradiol. Por último, los autores comprobaron una sobrerrepresentación significativa de osteoporosis y fracturas en el subgrupo de mayor edad, en las mujeres con los genotipos GA y GG. La información expuesta sugiere que el polimorfismo T --> C del gen *CYP17* está significativamente asociado con la DMO del cuello femoral en mujeres posmenopáusicas. Por otra parte, el polimorfismo *CYP19* G --> A está notablemente relacionado con las concentraciones de estradiol y sus efectos en la prevalencia de osteoporosis y en la tasa de fracturas en las mujeres de mayor edad podrían atribuirse a su influencia en la síntesis de estradiol. Por lo tanto, el genotipo *CYP19* puede ser un marcador útil en las mujeres posmenopáusicas y en los trastornos en donde los estrógenos están involucrados. Los autores consideran que los *CYP17* y *CYP19* son genes candidatos involucrados en el mantenimiento de la masa ósea y pueden contribuir en la compleja patogénesis de la osteoporosis.