



Volumen 12, Número 1, Mayo 2005

## Resúmenes SIIC

### EL ESTRADIOL POR VIA TRANSDERMICA MEJORA LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN LA POSMENOPAUSIA

Oakland, Minneapolis, Iowa City, Memphis; EE.UU.

El tratamiento de mujeres posmenopáusicas de edad avanzada con dosis muy bajas de parches de estradiol (0.014 mg/día) mejora la densidad mineral ósea y reduce el recambio óseo sin incrementar la tasa de hiperplasia endometrial.

**Obstetrics & Gynecology** 104(3):443-451, Sep 2004

*Autores:*

Ettinger B, Ensrud K, Wallace R y colaboradores

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

Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, California; Epidemiology Clinical Research Center, University of Minnesota, and Veteran's Administration Medical Center, Minneapolis, Minnesota; Department of Epidemiology, University of Iowa, Iowa City; y otros centros estadounidenses

*Título original:*

[Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial]

*Título en castellano:*

Efectos de Dosis muy Bajas de Estradiol por Vía Transdérmica sobre la Densidad Mineral Osea: Ensayo Clínico Aleatorizado

#### Introducción

Durante más de 20 años la terapia de reemplazo hormonal (TRH) posmenopáusica ha incluido 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o sus equivalentes. Debido a que en ensayos aleatorizados recientes se han observado efectos adversos con la terapia combinada con la dosis estándar de estrógenos y progestágenos, se aconseja actualmente a los facultativos recetar la menor dosis efectiva de esta TRH durante el menor tiempo posible.

Los indicios acumulados durante la última década señalan que dosis de estrógenos inferiores a las convencionales alivian los síntomas menopáusicos y conservan la densidad mineral ósea; diversas formulaciones con la mitad de la dosis estrógenica han sido aprobadas por la FDA estadounidense para su uso en ambas indicaciones. Sin embargo, incluso estas preparaciones se asocian con aumento del riesgo de cáncer de endometrio, por lo cual, para la protección de éste, en mujeres no histerectomizadas se debe agregar un progestágeno a la TRH.

Los autores diseñaron un estudio en el cual se empleó una dosis muy baja de estradiol transdérmico (0.014 mg/día) –aproximadamente un cuarto de la dosis habitual– para elevar los niveles séricos de estradiol en mujeres posmenopáusicas hasta un valor medio de 10 a 15 pg/ml. La hipótesis formuló que el pequeño incremento resultante en el valor sérico de estradiol incrementaría la densidad ósea sin provocar hiperplasia endometrial, por lo que no sería necesaria la administración simultánea de progestágenos.

#### Métodos

El ensayo ULTRA (*Ultra-Low-dose Transdermal estRogen Assessment*) de 2 años de duración tuvo

un diseño aleatorizado, a doble ciego, y controlado con placebo, y fue realizado en 9 centros de los EE.UU. Participaron mujeres con edades entre los 60 y 80 años, no hysterectomizadas y con por lo menos 5 años de menopausia. Si bien podían tener osteoporosis (valor de  $t < -2.5$ ), se requirió que todas presentaran una densidad mineral ósea (DMO) normal para la edad (valor  $z < 0 = -2.0$  en la columna lumbar).

Fueron excluidas aquellas que presentaran hiperplasia endometrial o con un grosor del endometrio mayor de 5 mm; sangrado uterino no explicado; mamografía anormal que sugiriera cáncer; antecedentes de enfermedad ósea metabólica; neoplasia (excepto cáncer de piel, pero con exclusión de las que tenían melanoma); enfermedad coronaria; accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio; tromboembolismo venoso; hipertensión arterial no controlada; hipertrigliceridemia en ayunas mayor de 300 mg/dl; glucemia en ayunas por encima de los 180 mg/dl; las que alguna vez habían recibido fluoruros, calcitonina, o bisfosfonatos; o estrógenos y progestágenos en los 3 meses previos a la aleatorización.

El tratamiento consistió en un parche de estradiol con un área de 3.25 cm<sup>2</sup> o un parche idéntico como placebo; los cuales fueron aplicados sobre la piel en el abdomen 1 vez por semana, liberando aproximadamente 0.014 mg de estradiol diarios. Todas las participantes recibieron suplementos de calcio (800 mg diarios) y 400 UI de vitamina D.

En todos los casos se realizó una historia clínica detallada y se midió osteocalcina sérica, fosfatasa alcalina específica del hueso, estradiol, estrona y globulina fijadora de esteroides sexuales. Se efectuó una absorciometría dual de rayos X (DXA) para la medición de la DMO a nivel de las vértebras lumbares L2-L4. En caso de detección de hiperplasia endometrial se realizó una biopsia por aspiración o dilatación del cuello uterino y legrado.

Las muestras obtenidas fueron evaluadas por dos patólogos independientes. Las visitas de seguimiento se realizaron con una periodicidad de 4 meses; se evaluó la adhesión mediante el recuento de parches utilizados, al mismo tiempo que se registraron los eventos adversos ocurridos. Los puntos criterios primarios de valoración del estudio fueron el porcentaje en el cambio de la DMO lumbar respecto del basal y la incidencia de hiperplasia endometrial. Los resultados secundarios incluyeron el cambio en la DMO de la cadera total, el de los marcadores de recambio óseo y la incidencia de fracturas vertebrales. Se utilizaron análisis de covariancia y las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel como metodología estadística.

## Resultados

Entre noviembre de 1999 y noviembre de 2000 se realizaron pruebas de búsqueda en 1 509 mujeres que aceptaron participar del estudio; en 605 de ellas se desarrolló una fase inicial de prueba de 1 semana de duración, con un parche como placebo para evaluar la tolerancia y adhesión; 178 decidieron no continuar o presentaron criterios de exclusión. En consecuencia, el estudio abarcó a 417 mujeres, las cuales fueron distribuidas aleatoriamente para recibir el parche transdérmico con estradiol ( $n = 208$ ) o placebo ( $n = 209$ ). La media de la edad de las participantes fue de 67 años; el 92% era de raza blanca. La DMO media tuvo un valor de  $t$  de -1.7 en la columna lumbar, y el 17% presentó un valor de  $t$  menor de -2.5.

Entre las mujeres que recibieron el tratamiento con estradiol, el 92% completó el ensayo; esto ocurrió en el 89% de las asignadas a placebo. Las razones para la suspensión del estudio fueron similares en ambos grupos. El recuento de los parches reveló que el 84% de las participantes había utilizado al menos el 75% de la cantidad esperada.

Al comienzo del estudio, la mediana del valor plasmático de estradiol era de 4.8 pg/ml, y no resultó significativamente diferente entre ambos grupos. En las mujeres que recibieron el parche, estos valores se incrementaron a 8.5 pg/ml ( $p < 0.001$  con respecto al valor basal) en el primer año; mientras que en el grupo placebo, descendieron de 4.7 pg/ml a 3.8 pg/ml ( $p < 0.001$ ) en el mismo período. En ninguno de los grupos la concentración de las globulinas fijadoras de esteroides sexuales mostró diferencias significativas.

La DMO de columna lumbar se incrementó un 0.5% en el primer año y 0.6% en el segundo entre las participantes asignadas al grupo placebo; en los mismos períodos de tiempo, este incremento fue del 2.1% y 2.6% entre las asignadas a recibir el parche con estradiol. La diferencia entre los grupos fue del 1.6% al primer año y del 2.1% al segundo. Las diferencias fueron similares en relación con el valor del puntaje de  $t$  al final del estudio (2.3% para aquellas con un valor de -2.5 o menor y de 2.0% para las que tenían un valor superior). La DMO de la cadera total se incrementó en el grupo tratado, pero disminuyó en el grupo placebo. En la valoración realizada en el primer año la diferencia entre los grupos fue de 0.8%, en tanto que en el segundo resultó de 1.2%.

El valor de osteocalcina disminuyó en un promedio de 9.2% respecto del valor basal en las mujeres

que recibieron parches con placebo. La disminución fue, en promedio, del 22.3% entre las que utilizaron parches con estradiol. En cuanto al valor de la fosfatasa alcalina específica del hueso, el descenso en el grupo tratado fue del 22.4%, y entre las que recibieron placebo, del 3.1%. Durante la realización del ensayo, en 10 participantes del grupo placebo y en 4 del grupo tratado se diagnosticaron fracturas óseas ( $p = 0.17$ ).

Después de 2 años de seguimiento se habían efectuado biopsias endometriales en 376 de las 417 participantes; 269 muestras fueron consideradas aptas para diagnóstico, sin que se observaran anomalías graves, excepto en los casos de 2 mujeres del grupo de tratamiento; en una de ellas se observó hiperplasia focal atípica, mientras que en la otra se diagnosticó adenocarcinoma uterino. En la primera, la biopsia efectuada al año mostró tejido normal; tras la suspensión del tratamiento y el agregado de acetato de medroxiprogesterona (10 mg 2 veces al día durante 3 meses) se observó en la biopsia tejido endometrial atrófico.

En las 191 participantes que recibieron tratamiento y las 185 que recibieron placebo –y que completaron el ensayo– se realizó, con excepción de 10 casos, una mamografía al final del estudio. Tres mujeres del grupo de tratamiento y 5 en el de placebo presentaron mamografías anormales; en este sentido, se diagnosticaron 3 cánceres de mama, 1 en el grupo que recibió parches de estradiol y los otros 2 en el grupo de los parches de placebo.

Se observaron reacciones adversas cutáneas de moderadas a graves en 6 mujeres del grupo placebo y en 1 del grupo de tratamiento activo ( $p = 0.12$ ).

La incidencia general de eventos adversos graves fue similar entre los dos grupos: 24 mujeres en cada grupo informaron 34 eventos en el grupo placebo y 36 en el grupo estradiol. Se detectó cáncer en 3 de las mujeres tratadas: 1 de mama, 1 de pulmón y 1 adenocarcinoma uterino; y en 5 de las que fueron asignadas al placebo: 2 de mama, 1 de colon, 1 de cuello uterino y 1 liposarcoma. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en los resultados del análisis de los parámetros hematológicos o bioquímicos obtenidos al año y a los 2 años.

## Discusión

En mujeres posmenopáusicas de edad avanzada, un cuarto de la dosis habitual de estradiol administrado por vía transdérmica mejoró la DMO tanto en la columna lumbar como en la cadera total, disminuyó el recambio óseo y no incrementó la tasa de hiperplasia endometrial durante los 2 años de seguimiento.

Los hallazgos avalan los datos que refieren que las dosis de estrógenos inferiores a las estándar pueden tener efectos beneficiosos. En comparación con los estrógenos orales, es menos probable que la liberación transdérmica de estradiol provoque cambios de importancia en los factores de coagulación hepáticos, lo que puede producir una menor incidencia de tromboembolismo venoso.

Sin embargo, no se puede presuponer la seguridad cardiovascular de esta dosis y de esta vía de administración de estrógenos. Ninguna de las participantes se hallaba en su período posmenopáusico precoz, en el cual los niveles endógenos de estradiol son algo más elevados y la pérdida de masa ósea tiende a ser más rápida que la observada en este estudio. En tales circunstancias, podrían ser necesarias dosis más elevadas de TRH para prevenir la pérdida ósea.

Las mujeres posmenopáusicas con niveles muy bajos o indetectables de estradiol tienen menor riesgo de cáncer de mama que aquellas con valores ligeramente más elevados. Los autores desconocen si los incrementos leves observados en la concentración plasmática del mismo con el empleo de dosis muy bajas provocarán un aumento del riesgo de padecer esta neoplasia.

Asimismo, concluyen, el tratamiento de mujeres posmenopáusicas de edad avanzada con dosis muy bajas de estradiol mejora la densidad mineral ósea y reduce el recambio óseo sin incrementar la tasa de hiperplasia endometrial. Se requieren estudios más grandes y con seguimiento más prolongado para determinar otros beneficios potenciales de esta dosis de tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el empleo de dosis muy bajas de estradiol por vía transdérmica en mujeres posmenopáusicas?

- A. El valor plasmático de estradiol se incrementó en las mujeres tratadas con parches con esta hormona en la valoración al año de tratamiento, pero descendieron significativamente al cabo de 2 años de empleo.**
- B. La densidad mineral ósea de la cadera total disminuyó en las participantes asignadas al tratamiento con parches de estradiol, mientras que no mostró cambios entre las asignadas al placebo.**
- C. El tratamiento con dosis muy bajas de estradiol mejora la densidad mineral ósea y reduce el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas.**
- D. Los valores de osteocalcina aumentaron en las mujeres tratadas con estradiol y disminuyeron en las que recibieron los parches con placebo.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● BIFOSFONATOS EN PERSONAS AÑOSAS CON DETERIORO DE LA FUNCION RENAL

Denver, EE.UU.

El tratamiento con bifosfonato oral fue bien tolerado y no se asoció con profundización en el deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada.

**American Journal of Geriatric Pharmacotherapy** 2(4):213-218, Dic 2004

*Autores:*

Linnebur SA y Milchak JL

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

Department of Clinical Pharmacy, University of Colorado Health Sciences Center, Denver; y University of Iowa College of Pharmacy, Iowa City, EE.UU.

*Título original:*

[Assessment of Oral Bisphosphonate Use in Elderly Patients with Varying Degrees of Kidney Function]

*Título en castellano:*

Evaluación del Uso de Bifosfonato Oral en Pacientes Añosos con Grados Variados de Deterioro de la Función Renal

### Introducción

Se estima que 10 millones de personas padecen osteoporosis en los EE.UU. y que 34 millones más presentan osteopenia. Por otra parte, más de 20 millones tienen en la actualidad enfermedad renal crónica, muchos de los cuales pueden progresar a insuficiencia renal. Debido a estos números, se incrementó el número de facultativos que tratan pacientes con osteoporosis y osteopenia y deterioro de su función renal, por lo cual la terapéutica presenta desafíos al no existir guías actuales para el manejo de personas que presentan estas patologías y que todavía no realizan hemodiálisis.

El alendronato y el risedronato son los bisfosfonatos orales aprobados para su uso en EE.UU., son agentes de primera línea debido a que son bien tolerados y demostraron reducir la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera. Ambos se eliminan sin cambios a través de la orina. No se recomienda el uso de alendronato y de risedronato en pacientes con depuración de creatinina (CICr) < 35 ml/min y < 30 ml/min, respectivamente.

No se requiere ajuste de la dosis con valores de depuración más elevados.

Debido a la existencia de datos limitados sobre los efectos de la terapia con bisfosfonatos en las

personas de edad avanzada con deterioro renal, el objetivo planteado por las investigadoras fue evaluar los cambios en el CrCl estimado y los eventos adversos que presentan las personas añasas con grados varios de deterioro renal y que reciben bisfosfonatos orales.

### **Pacientes y métodos**

Se utilizó un informe generado por computadora para la identificación de pacientes de entre 65 y 89 años de la *University of Colorado Hospital Seniors Clinic* con documentación de osteopenia u osteoporosis, entre enero de 1999 y marzo de 2003. En este análisis se incluyeron aquellas personas a quienes se les prescribieron estos bisfosfonatos durante el período de estudio. Los datos recogidos incluyeron edad, sexo, peso corporal, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatininemia y antecedentes de efectos adversos. Para la estimación del ClCr se utilizó la ecuación de Cockcroft-Gault, la cual incluye edad, sexo, talla, peso corporal y concentración de creatinina sérica. Para los propósitos de este trabajo se definió deterioro renal grave el ClCr estimado menor a 35 ml/min.

Se revisaron las historias clínicas para determinar si las personas recibían bisfosfonatos con anterioridad al estudio o si la terapia con este agente se había iniciado durante el ensayo.

### **Resultados**

Se identificaron cerca de 400 pacientes con osteopenia u osteoporosis, de los cuales 181 (88.4% mujeres y 11.6% hombres, con una media de edad de 79.2 años) cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos. Treinta y un pacientes presentaban deterioro grave de la función renal; veinte de éstos tenían un ClCr estimado < 30 ml/min. Ciento cuatro personas (63.0%) iniciaron tratamiento con bisfosfonatos durante el período de estudio: 89.0% se encontraba recibiendo alendronato y 82.9% recibían alendronato o risedronato en una dosis semanal. La duración media del tratamiento durante el período evaluado fue de 22.3 meses.

En aquellos casos que comenzaron terapia durante el período analizado, no se detectaron cambios en los valores de ClCr o de BUN luego del inicio de estos agentes farmacológicos (valores medios de ClCr = 49 ml/min; y de BUN = 20 mg/dl). Los valores medios para las personas que recibían bisfosfonatos con anterioridad fueron de 50 ml/min y 19.6 mg/dl, respectivamente.

Veinticuatro pacientes (13.3%) presentaron efectos adversos, 19 relacionados con el tracto gastrointestinal; los más frecuentes fueron náuseas, disfagia, ardor retroesternal, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal.

La duración media de la terapéutica en la cual se presentaron los efectos adversos fue de 10 meses. Seis (25.0%) de los pacientes que presentaron estos eventos tuvieron ClCr estimado < 35 ml/min. Seis de los 31 casos con deterioro grave de la función renal (19.4%) presentaron un efecto adverso, en comparación con 18 (12.0%) de los 150 pacientes sin deterioro grave. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos; tampoco lo fue la tasa de interrupción del tratamiento.

### **Discusión**

En este estudio, la mayoría de las personas a quienes se les prescribieron bisfosfonatos fueron mujeres (88.4%). Una proporción mucho mayor recibió alendronato que risedronato. No se hallaron diferencias en el valor de ClCr estimado antes y después del inicio del tratamiento, lo que sugiere que la terapia con bisfosfonatos no afectó la función renal.

Los efectos adversos relacionados con estas drogas fueron infrecuentes (13.3%) y en su mayoría correspondieron al aparato gastrointestinal. No se hallaron diferencias en estos eventos entre los pacientes con deterioro renal grave y sin él. Las tasas de interrupción fueron ligeramente menores a las incluidas en los prospectos de los medicamentos, lo que sugiere que la tolerancia del tratamiento en esta población fue similar a la de otras poblaciones de pacientes estudiadas.

Los resultados de este estudio, señalan las autoras, son coincidentes con los de cuatro posters presentados en diferentes poblaciones de pacientes con grados variados de deterioro renal.

Las limitaciones que se mencionan para este estudio son su diseño retrospectivo y el pequeño número de pacientes incluidos, y que la documentación de los efectos adversos puede estar subestimada por la falta de registro en las historias clínicas o por el menor informe por parte de los propios pacientes. Es necesario, agregan, que se efectúen estudios prospectivos que incluyan estos pacientes.

Los fabricantes de los bisfosfonatos orales no recomiendan su uso en personas con alteración grave de la función renal. Sin embargo, los hallazgos de este trabajo sugieren que estos agentes están siendo utilizados en pacientes de edad avanzada con grados variados de deterioro de su

funcionamiento renal. No se detectó empeoramiento adicional de la función renal por el uso de estos fármacos, aun en aquellos casos con deterioro grave, que representó el 17.1% de los pacientes estudiados. En general, estas drogas fueron bien toleradas, con baja tasa de efectos adversos, predominantemente del sistema gastrointestinal. No resultó más probable que los pacientes con deterioro grave presentasen más efectos adversos que aquellos con valores de depuración de creatinina más elevados.

## Autoevaluación de Lectura

---

El empleo de bisfosfonatos orales en pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal:

- A. Está recomendado en pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ .**
- B. El alendronato empeoró los niveles de depuración de creatinina en pacientes con deterioro previo de la función renal.**
- C. Los efectos adversos más frecuentes se produjeron en el tracto gastrointestinal.**
- D. La interrupción del tratamiento fue estadísticamente mayor en los pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$  que en aquellos con valores superiores a  $35 \text{ ml/min}$ .**

[Respuesta Correcta](#)

---

## DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN POBLACION MATERNO INFANTIL DEL SUR ARGENTINO

Buenos Aires, Argentina

La latitud y otros factores relacionados con el clima podrían explicar la deficiencia de 25-hidroxivitamina en los niños y embarazadas habitantes de la región sur de la Argentina.

**Medicina Infantil** 11(3): 199-204, Sep 2004

*Autores:*

Tau C, Bonifacino M, Scaiola E y colaboradores

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

Metabolismo Cálculo y Oseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires; Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Ushuaia; Servicio de Pediatría y Laboratorio, Hospital Regional de Comodoro Rivadavia; Servicio de Neonatología y Laboratorio, Hospital Regional de Río Gallegos; Argentina

*Título original:*

[Niveles Circulantes de 25-Hidroxivitamina D en Población Materno-Infantil de Zonas de Riesgo del País: Provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego]

*Título en castellano:*

Niveles Circulantes de 25-hidroxivitamina D en Población Materno-Infantil de Zonas de Riesgo del País: Provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego

### Introducción

La vitamina D es indispensable para el desarrollo esquelético de los niños, dado que debido al crecimiento las demandas de calcio y fósforo son mayores que en los adultos. El metabolito final de la vitamina D (VD), 1,25-dihidroxivitamina D, le aporta estos minerales al organismo; la deficiencia de vitamina D es causa de raquitismo en los niños y de osteomalacia en el adulto.

La vitamina D se origina de manera endógena y exógena. La formación endógena se produce a

partir de la piel, que es la fuente principal, y la exógena por los alimentos ingeridos, aunque muy pocos la contienen. La síntesis de VD comienza en la epidermis, donde los rayos ultravioletas transforman el dehidrocolesterol en vitamina D, que luego es transportada al hígado, donde se transforma en 25-hidroxivitamina D (25-OHD). En el riñón la 25-OHD se convierte en 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 DOHD), que es el metabolito biológicamente activo, el cual promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo, mantiene constantes los niveles séricos de estos minerales y contribuye de esta manera a la mineralización esquelética.

La latitud influye sobre los niveles circulantes de VD. Al alejarse del Ecuador la incidencia de los rayos solares sobre la piel no es suficiente para su formación. En los países ubicados por encima de la latitud 40° o por debajo de ésta, la población infantil presenta mayor riesgo de padecer raquitismo.

En la Argentina, que se extiende hasta 56° de latitud sur (Tierra del Fuego), trabajos publicados en 1990 y 1995 demostraron una importante deficiencia de VD en los niños sanos de Ushuaia. A partir de estos estudios los pediatras aplican a los niños sanos suplementos con VD al principio del invierno, aunque no lo hacen de modo sistemático. La persistencia de raquitismo plantea la necesidad de evaluar los niveles de 25-OHD al final del invierno, momento en que las reservas de VD están agotadas.

El objetivo de este estudio fue estudiar si hay deficiencia o insuficiencia de 25-OHD en niños sanos, en embarazadas y muestras de cordón umbilical (en el momento del parto) de tres regiones del sur de la Argentina, con el fin de establecer un tratamiento adecuado además de evitar la deficiencia de VD.

### **Población y métodos**

Al final del invierno fueron estudiados distintos grupos de población de Comodoro Rivadavia (latitud 45° S, provincia del Chubut), de Ushuaia (latitud 54° S, provincia de Tierra del Fuego) y de Río Gallegos (latitud 52° S, provincia de Santa Cruz). Se excluyeron los individuos con alteraciones óseas, hepáticas y renales. En Comodoro Rivadavia (CR) se estudiaron 20 niños sanos en el mes de septiembre de 2001, registrándose los datos de edad, talla y peso; en cada caso se extrajo una muestra de sangre para las determinaciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina (FAL, valor normal: < 500 UI/L) y de 25-OHD; se pudo constatar que ninguno de los niños había recibido suplementos de VD en los 6 meses previos al estudio. En Ushuaia (USH) fueron evaluados 51 niños sanos en septiembre de 2002; mediante una encuesta se estableció la edad, los antecedentes personales, el peso, la talla, el color de la piel (trigueña o blanca), la administración previa de suplementos vitamínicos, el medio socioeconómico y la ingesta de calcio a partir de los productos lácteos; la mayoría de los niños había recibido suplementos de VD; también se determinó el calcio sérico, la FAL (valor normal en niños: < 900 UI/L), el fósforo y los niveles séricos de 25-OHD. En Río Gallegos (RG) fueron estudiados en septiembre de 2001 los sueros de 27 madres y de cordón umbilical (para la evaluación del feto) en el momento del parto; se seleccionaron madres con embarazos y partos normales; se midieron los niveles de calcio, fósforo y FAL (valor normal: 90-500 UI/L) y de 25-OHD sérica; y se constató que las madres no recibieron suplementos de VD durante el tercer trimestre del embarazo.

El valor de 25-OHD considerado normal fue de 15-50 ng/ml, definiéndose deficiencia de VD a un valor de 25-OHD menor de 10 ng/ml, e insuficiencia de VD a un valor de 25-OHD entre 10-15 ng/ml. Los datos fueron expresados como medias  $\pm$  desvíos estándar (DS). Las pruebas para comparar las muestras fueron seleccionadas según la distribución de los datos de la población; el nivel de significación estadística fue de 5% ( $p < 0.05$ , a dos colas).

### **Resultados**

La edad promedio de los niños de CR fue de  $2.2 \pm 1$  años. Los puntajes Z para el peso y la talla fueron normales, al igual que los resultados de la calcemia y la FAL. Nueve niños presentaron valores de 25-OHD iguales a 10 ng/ml o menores. En el 25% de los sujetos se constataron niveles de insuficiencia y sólo 6 casos presentaron valores mayores de 15 ng/ml.

En USH la edad promedio de los niños fue de  $6.2 \pm 3.7$ . En todos, los puntajes Z para el peso y la talla fueron normales. Veintiún niños eran de piel trigueña y 30 de piel blanca. En la mayoría el medio socioeconómico era bueno. Treinta niños habían estado previamente expuestos al sol. Los niveles séricos de 25-OHD fueron mayores respecto de los participantes de CR ( $p < 0.015$ ). Seis niños (12%) que no habían recibido suplementos de VD antes del estudio presentaron deficiencia de VD y en 8 (16%) se detectaron valores de insuficiencia. El 73% de los casos tuvo valores normales de 25-OHD sérica. En los sujetos que recibieron suplementos se registraron valores de

25-OHD mayores que en aquellos que no recibieron suplementos. Los niños provenientes de un medio socioeconómico inferior presentaron valores más bajos de 25-OHD. Los niveles de calcemia se relacionaron en forma directa con los niveles de 25-OHD ( $p < 0.01$ ). En el 33% de los sujetos se detectaron valores aumentados de FAL en suero y éstos se correlacionaron inversamente con los valores de 25-OHD ( $p < 0.001$ ).

En RG, en los 27 sueros de madres y de cordón umbilical (pareados y extraídos en el momento del parto) los valores de 25-OHD fueron de  $15.1 \pm 8.1$  ng/ml en las madres y de  $8.9 \pm 5.7$  ng/ml en los sueros de cordón umbilical. Los valores fueron mayores en las madres que en el cordón umbilical ( $p < 0.01$ ). La 25-OHD de cordón se correlacionó directamente con la de la madre ( $r = 0.86$ ,  $p < 0.000$ ) y representó el 59% de la 25-OHD materna. El 30% de las madres tuvo valores de deficiencia de VD y el 37% de insuficiencia. En las muestras de cordón, el 78% presentó valores de deficiencia de VD y el 7% de insuficiencia. En el 67% de las madres y en el 85% de las muestras de cordón se observaron valores de 25-OHD menores de 15 ng/ml. Se observó hipocalcemia en el 56% de las madres. Un sólo lactante presentó hipocalcemia sin signos clínicos y con un valor de 25-OHD de 7 ng/ml. La calcemia de las muestras de cordón se correlacionó en forma directa con la de la madre ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.005$ ).

### Discusión

En este trabajo se establecieron los niveles circulantes de 25-OHD al final del invierno en muestras de la población de niños sanos, de las madres al final del embarazo y cordón umbilical en tres regiones del sur de la Argentina. En CR se detectaron valores disminuidos de 25-OHD (estadísticamente significativos) en niños sanos menores de 4 años. El 45% de los evaluados presentaba deficiencia de VD y el 15% insuficiencia. La latitud y la falta de suplementos podrían explicar esta deficiencia.

En USH, situada a latitud  $54^\circ$  S, donde el 71% de los niños evaluados había recibido suplementos de VD en los 6 meses previos a la investigación, los valores de 25-OHD fueron mayores que los de los niños de CR. No obstante, el 27% presentó valores de 25-OHD iguales a 15 ng/ml o menores y 6 tuvieron niveles menores de 10 ng/ml. La indicación de suplementos de VD por parte de los pediatras no se realizó en forma sistemática luego del estudio de 1990 realizado en la región, que demostró deficiencia de VD en casi todos los niños evaluados. En la actualidad, sólo una parte de la población infantil recibe suplementos de VD durante el mes de marzo en dosis de 100 000 y 150 000 UI. Es posible, de acuerdo con los resultados, que en USH sea necesaria la indicación adicional de suplementos para que los niveles de 25-OHD se mantengan normales durante todo el invierno.

En RG, situada a  $52^\circ$  S, el 67% de las madres presentó valores de 25-OHD menores de 15 ng/ml y el 85% de los sueros de cordón umbilical presentó valores muy bajos. Estos datos son preocupantes. El neonato podría requerir 30 g de calcio para mineralizar su esqueleto al finalizar las 40 semanas de gestación. Si la madre no tiene niveles suficientes de VD circulante, disminuye la producción de 1,25 DOHD y la absorción de calcio y fósforo, con menor pasaje de minerales a través de la placenta que, junto con el descenso de la calcemia en la madre, pueden reducir la mineralización ósea y aumentar el riesgo de hipocalcemia en el neonato. La 25-OHD atraviesa la placenta, habiendo una relación directa entre las cifras maternas y fetales; estas últimas dependen exclusivamente de las maternas. Los hallazgos de este estudio demuestran que la deficiencia de VD en RG es significativa. La latitud, la menor exposición al sol debido al clima, el frío y la falta de suplementos vitamínicos podrían explicar esta deficiencia.

Este estudio es el primero realizado en la Argentina en niños que recibieron suplementos de VD. Este aporte vitamínico al comienzo del invierno es necesario para compensar la deficiencia de VD, aunque todavía se desconoce cuál es la dosis adecuada. Se ha propuesto una única dosis de 100 000 UI de VD en las madres en el sexto o séptimo mes de embarazo y de 500-1 000 UI/día en el neonato para mantener normales los niveles circulantes de 25-OHD. Al comparar los niños de CR con los de USH, la mayoría de los niños de USH presentó valores normales de 25-OHD; las cifras menores de 15 ng/ml se asociaron con aumento de la FAL. Estas cifras de 25-OHD podrían estimular la secreción de hormona paratiroidea que, a su vez, estimula la secreción de FAL en el osteoblasto. La ingesta de calcio fue evaluada sólo en USH, detectándose que era inferior a la recomendada por la FDA.

### Conclusión

En las tres regiones, se hallaron en los niños sanos, en las madres y en las muestras de cordón niveles bajos de 25-OHD sérica, aunque la mayoría de los niños de USH presentó niveles de VD adecuados que se relacionaron directamente con el aporte previo de suplementos de VD. Futuros



estudios, concluyen los autores, podrían ser necesarios para mejorar el aporte de suplementos y evitar el riesgo de hipocalcemia, requitismo nutricional y osteopenia en el sur argentino.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué riesgos representa la deficiencia de VD en la embarazada?

- A. Aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas antes de la menopausia.**
- B. Aumenta el riesgo de osteopenia y de hipocalcemia en el neonato.**
- C. Aumenta el riesgo de parto prematuro.**
- D. Aumenta el riesgo de hipercalcemia en el recién nacido.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON RALOXIFENO

Ottawa, Canadá; Ballerup, Dinamarca, Indianápolis, EE.UU. y otras ciudades

El clorhidrato de raloxifeno previene con eficacia la osteoporosis, con efectos positivos sobre el sistema cardiovascular y mamario y seguridad sobre el útero.

**Menopause** 10(4): 337-344, Jul 2003

*Autores:*

Jolly E, Bjarnason N, Neven P y colaboradores

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Ottawa General Hospital, Ottawa, Canadá; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.; Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Dinamarca y otros centros participantes

*Título original:*

[Prevention of Osteoporosis and Uterine Effects in Postmenopausal Women Taking Raloxifene for 5 Years]

*Título en castellano:*

Efectos Uterinos y Prevención de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas en Tratamiento con Raloxifeno durante 5 años

### Introducción

El clorhidrato de raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, ha estado disponible para la venta en diversos países por casi 5 años. En varios estudios clínicos de 3 años de duración se ha establecido su eficacia para el mantenimiento de la masa ósea y la prevención de fracturas osteoporóticas; también puede reducir el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Resultados preliminares demuestran que puede reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas que presentan riesgo elevado para padecer enfermedades relacionadas con este sistema. Además, en modelos en animales y en seres humanos se han observado indicios de que no estimula el endometrio.

Dado que no se conocen sus efectos con tratamientos más prolongados, los objetivos principales de este análisis fueron la comparación del efecto de 5 años de terapia con 60 mg diarios de raloxifeno o placebo en la probabilidad de desarrollo de osteoporosis, y la evaluación de los efectos sobre el endometrio y la incidencia de sangrados vaginales.

## Métodos

Este estudio incluyó datos de dos ensayos con idéntico diseño: prospectivos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. El primer estudio se realizó en Europa del Este y el segundo en los EE.UU. y Canadá. Participaron en total 1 145 mujeres, con edades comprendidas entre los 45 y 60 años, quienes fueron aleatorizadas para recibir placebo o 30 mg, 60 mg o 150 mg diarios de raloxifeno. La fase central del tratamiento duró 36 meses; posteriormente, se les ofreció a las participantes continuar en una fase de extensión de una duración de 2 años. En el presente análisis sólo se incluyeron las pacientes que al menos habían realizado una visita de consulta durante esta fase de extensión y que habían mantenido tratamiento continuo con placebo o 60 mg de raloxifeno (la dosis aprobada para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis) para la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO). En total, 328 mujeres cumplieron con estos criterios (143 que recibían placebo y 185 tratadas con raloxifeno). Para el estudio de los efectos uterinos, fueron evaluadas 288 mujeres (125 del grupo placebo y 163 del grupo raloxifeno) que en el momento de la inclusión no estaban histerectomizadas.

Todas las participantes recibieron suplementos de calcio y de vitamina D. Se efectuaron determinaciones de los marcadores óseos cada 3 meses durante los 2 primeros años y después cada 6 meses. La DMO de la columna lumbar (L1-L4) y de la cadera total se midió 2 veces al año durante los primeros 2 años de tratamiento y luego anualmente a través de absorciometría dual de rayos X (DXA). En el mismo período de tiempo se efectuaron ecografías transvaginales. Después de 2 años de participación, se implementó un algoritmo sistemático de vigilancia ginecológica, por el cual se debieron realizar evaluaciones específicas en las mujeres cuyo grosor endometrial fuese mayor de 5.0 mm o que hubiesen presentado sangrados vaginales.

## Resultados

En comparación con el grupo placebo, el tratamiento durante 5 años con raloxifeno redujo las concentraciones promedio de los marcadores de recambio óseo (osteocalcina en un 10.9%,  $p < 0.001$ ; fosfatasa alcalina específica del hueso en el 7.2%,  $p = 0.042$ ; telopéptido-C urinario en el 11.1%,  $p = 0.034$ ) y se asoció con incremento de la DMO de la columna lumbar (2.8%,  $p < 0.001$ ) y de la cadera total (2.6%,  $p < 0.001$ ). Fue menos probable que las mujeres que recibían raloxifeno desarrollasen osteoporosis (riesgo relativo [RR] del raloxifeno contra el placebo de 0.13; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.00 a 0.37;  $p = 0.001$ ) u osteopenia (riesgo relativo: 0.23; IC: 0.00 a 0.81;  $p = 0.038$ ) en la columna lumbar; y resultó más probable que evolucionasen a un estado mineral óseo normal en la cadera total (RR: 3.92) y en la columna lumbar (RR: 4.0) a los 5 años de tratamiento.

Entre las mujeres que recibieron placebo, el 18.2% de las que inicialmente presentaban osteopenia desarrollaron osteoporosis de la columna lumbar, mientras que el 2.5% de las que fueron asignadas a raloxifeno desarrollaron osteoporosis en este sitio ( $p = 0.001$ ). En cuanto al perfil lipídico, el raloxifeno redujo significativamente el valor promedio de colesterol total (-5.5% *versus* 0.7% del grupo placebo;  $p < 0.001$ ) y del colesterol asociado con LDL (raloxifeno -8.7%, placebo -1.1%;  $p < 0.001$ ). No se hallaron diferencias en los valores de colesterol asociado con HDL o de triglicéridos.

No se observaron diferencias en el número de mujeres que presentaron mayor grosor del endometrio (grupo placebo: 24 mujeres; grupo raloxifeno: 35;  $p = 0.636$ ). No hubo diferencias en el número de mujeres que informaron sangrados vaginales entre los grupos placebo y raloxifeno (3.2% vs. 3.7%;  $p = 0.999$ ), como tampoco en relación con la cantidad de participantes que presentaron engrosamiento endometrial de más de 5 mm. En ninguna de las pacientes se descubrieron casos de hiperplasia endometrial o de cáncer de endometrio. Sin embargo, una cantidad significativamente más alta de mujeres en el grupo tratado con raloxifeno sufrió acaloramientos o sofocos ( $p = 0.017$ ) y calambres en las piernas ( $p = 0.550$ ). No se observaron fenómenos tromboembólicos en ninguno de los casos.

## Discusión

Este es el primer informe que describe la efectividad de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos durante un período de 5 años. En este análisis, señalan los expertos, resultó un 87% menos probable que las mujeres con osteopenia al inicio desarrollaran osteoporosis luego de 5 años de tratamiento con raloxifeno en comparación con el placebo, de acuerdo con los datos de la densidad mineral ósea de la columna lumbar. Aunque un número menor de mujeres desarrolló osteoporosis a nivel de la cadera, los casos fueron insuficientes para lograr una significación

estadística. Después de 5 años de tratamiento, fue menos probable en un 77% que las mujeres con huesos normales observados por radiología (puntaje T > -1.0) al inicio del estudio desarrollasen osteopenia, de acuerdo con la densidad mineral ósea de la cadera total. Además, resultó aproximadamente 4 veces más probable (en comparación con el placebo) que las mujeres con osteopenia de inicio y que recibieron raloxifeno tuviesen una evolución hacia un estado mineral óseo normal de la cadera total y de la columna lumbar. Los autores consideran que este es el primer informe que contiene un análisis sobre la progresión de la osteoporosis o su mejoría basados en la definición de osteoporosis u osteopenia según la Organización Mundial de la Salud. Debido a la lenta tasa de cambio de la densidad ósea en pacientes individuales y a las variabilidades inherentes al ensayo, se debe tener precaución al aplicar estos resultados en la atención en las clínicas.

Los efectos positivos sobre el sistema cardiovascular y sobre el tejido mamario, al encontrarse actualmente bien establecidos, pueden ser importantes contribuyentes a la aceptación inicial y la adhesión a largo plazo a esta terapéutica. El efecto del raloxifeno sobre los niveles de lípidos luego de 5 años es el mismo que el observado en estudios previos a los 2 y 3 años.

Además, la seguridad uterina de la droga, confirmada en este estudio de 5 años, será muy importante al evaluar el tratamiento crónico en mujeres que poseen útero. Esto es especialmente importante debido a que existen otros moduladores selectivos, como el tamoxifeno, que están asociados con aumento del riesgo de cáncer de endometrio y de hiperplasia endometrial.

Este trabajo también aporta una prueba importante a la pregunta: "¿la utilización a largo plazo de tratamiento antirresortivo efectivo previene la progresión de la osteopenia a partir del hueso normal y la de osteoporosis a partir de la osteopenia?". El presente estudio, concluyen los autores, aporta evidencia de este efecto con el raloxifeno.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el tratamiento con raloxifeno durante 5 años?

- A. Aumenta el valor de colesterol total y de colesterol asociado con LDL y disminuye la de triglicéridos.**
- B. Aumenta la densidad mineral ósea de la columna lumbar, pero disminuye la de la cadera total.**
- C. Aumenta la densidad mineral ósea de la columna lumbar y de la cadera total, y se asocia con sofocos y calambres en las piernas en las mujeres que los utilizan.**
- D. Aumenta los marcadores de recambio óseo como osteocalcina y fosfatasa alcalina específica del hueso.**

**[Respuesta Correcta](#)**