

Resúmenes SIIC

● RIESGO DE OSTEOPOROSIS ASOCIADO CON LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Sheffield, Reino Unido

Se sugiere efectuar densitometría ósea a todas las pacientes con cáncer de mama e indicar tratamiento con bisfosfonatos, previa consideración de los factores de riesgo e identificación de las mujeres más propensas a padecer osteoporosis y fracturas.

British Journal of Cancer 93(Supl. 1):16-22, 2005

Autores:

Lester J y Coleman R

Institución/es participante/s en la investigación:

Academic Unit of Clinical Oncology, Cancer Research Centre, Weston Park Hospital, Sheffield, Reino Unido

Título original:

[Bone Loss and the Aromatase Inhibitors]

Título en castellano:

Pérdida de Masa Ósea e Inhibidores de la Aromatasa

La incidencia del cáncer de mama se encuentra en aumento; actualmente es la neoplasia que con mayor frecuencia afecta a la mujer. Un aspecto preocupante es el desarrollo de metástasis; no obstante, las mujeres con esta neoplasia presentan mayor riesgo de osteoporosis. A su vez, el factor de riesgo más importante relacionado con la osteoporosis es el déficit de estrógenos. El incremento del empleo de quimioterapia y la introducción de los inhibidores de la aromatasa han mejorado los resultados clínicos; pero sus consecuencias sobre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas son negativas.

La disminución de los niveles de estrógenos en la menopausia se asocia con deterioro rápido de la masa ósea. Después de la menopausia se observa en diversos tejidos producción intrínseca de estrógenos a partir de los andrógenos, una reacción catalizada por el complejo enzimático aromatasa, lo que contribuiría a evitar una pérdida mayor de masa ósea.

Causas de la pérdida acelerada de masa ósea en las mujeres con cáncer de mama

A continuación se describen los diferentes tratamientos que aumentan el riesgo de osteoporosis.

Quimioterapia Efectos indirectos

La quimioterapia en las mujeres premenopáusicas produce disminución abrupta de los niveles de estrógenos y menopausia temprana. Un estudio realizado por Shapiro y colaboradores (2001) determinó que el 71% de las pacientes perdió en promedio el 4% ($p = 0.0001$) de la densidad mineral ósea de la columna lumbar tras 6 meses de tratamiento quimioterápico.

Efectos directos

El uso de metotrexato podría tener consecuencias directas sobre el hueso a través de la inhibición de la proliferación. Después del tratamiento se ha observado disminución significativa del volumen óseo, de la resistencia y de la superficie de mineralización en comparación con controles ($p < 0.05$) (Wheeler y colaboradores, 1995). Otro estudio ha referido que los cambios observados en la densidad mineral ósea sugieren un posible efecto directo de la quimioterapia. En la densitometría ósea los valores de la cadera ($p = 0.0002$) y de la columna lumbar ($p = 0.05$) mostraron diferencias significativas; por ello, es posible que la quimioterapia tenga efecto directo sobre el metabolismo óseo, en particular sobre la formación de hueso; pero la insuficiencia ovárica

temprana es la causa principal de la pérdida de masa ósea inducida por la quimioterapia.

Tamoxifeno

El tamoxifeno tiene efectos antiestrogénicos en la mama y estrogénicos débiles en el útero, el tejido adiposo y el hueso. Sus efectos dependen del nivel circulante intrínseco de estrógenos, por lo que las mujeres posmenopáusicas no desarrollarían osteoporosis debido a su acción estrógena débil. Sin embargo, se ha establecido que hay disminución de estrógenos en las pacientes premenopáusicas que recibieron tamoxifeno, razón por la que en el futuro tendrían mayor predisposición a padecer osteoporosis. Un estudio efectuado en 125 mujeres premenopáusicas estableció una pérdida promedio del 1.44% con cada año de tratamiento con tamoxifeno en la densidad mineral ósea de la columna lumbar; mientras que en las controles se observó un aumento discreto ($p < 0.001$).

Ablación y supresión ovárica Quirúrgica

La ooforectomía, una estrategia terapéutica efectiva en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, también se asocia con disminución abrupta de los niveles de estrógenos y pérdida de la resistencia ósea. Una investigación que abarcó a 244 mujeres en las que se realizó este procedimiento mostró la pérdida del 10.7% de la densidad mineral ósea después de 1 año de la intervención.

Inducida por drogas

La goserelina, utilizada en el tratamiento de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio avanzado, tras 6 meses de tratamiento provoca insuficiencia ovárica, con la consiguiente disminución de la concentración de estrógenos y de la densidad mineral ósea hasta en un 4.8% en la columna lumbar.

Inhibidores de la aromatasas

Los inhibidores de la aromatasas, comúnmente utilizados en el tratamiento de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama temprano y enfermedad metastásica, disminuyen en gran medida el nivel de estrógenos. En la actualidad se disponen de dos tipos de inhibidores; por un lado, los agentes no esteroideos (anastrozol, letrozol y aminoglutetimida), cuya unión a la enzima aromatasas es reversible; y los fármacos esteroideos (exemestano y formestano), que la inhiben en forma irreversible. Los efectos sobre los estrógenos provocados por estos fármacos deberían tener consecuencias sobre la fisiología ósea; no obstante, se necesitan más estudios para establecer resultados definitivos acerca de la terapia adyuvante y la enfermedad metastásica.

Anastrozol

Se ha observado que el anastrozol tiene ventajas sobre el acetato de megestrol para el tratamiento de segunda línea en las mujeres con cáncer de mama avanzado; también se ha incrementado su uso como terapia adyuvante. El estudio ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*, [2002]), en el cual se evalúa el anastrozol, el tamoxifeno o la combinación de ambos en 9 000 mujeres posmenopáusicas en las que se efectuó terapia primaria de la neoplasia, demostró que el anastrozol se asoció con mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad, tiempo transcurrido hasta la recurrencia e incidencia de cáncer primario en la mama contralateral.

Los resultados actualizados confirman estas observaciones. En lo que se refiere a los efectos adversos, el anastrozol fue mejor tolerado, excepto por la aparición de efectos colaterales musculoesqueléticos y de fracturas, principalmente de la columna vertebral y de los huesos del carpo. Tras un período de seguimiento de 37 meses, la incidencia de fracturas fue del 7.1% en el grupo que recibió anastrozol y del 4.4% en el tratado con tamoxifeno. Si bien la incidencia creciente de fracturas en el grupo de anastrozol pareció, después de 18 meses, haber llegado a una meseta y no determinar mayor riesgo de fractura ulterior, el riesgo asociado con el anastrozol fue significativo ($p < 0.0001$). El índice de fracturas por cada 1 000 mujeres fue de 21.55 con el anastrozol y de 13.44 con el tamoxifeno; este índice por cada 1 000 mujeres sanas de mediana edad fue de 19.10. En el subgrupo del estudio ATAC en el cual se evaluaron las modificaciones de la densidad mineral ósea y sus marcadores bioquímicos se registró disminución de la densidad de la columna lumbar (4%) y de la cadera (3.2%) tras 2 años de tratamiento con anastrozol. También se verificó un aumento del 21% en los niveles de fosfatasa alcalina ósea, por lo que finalmente quedó establecido que el anastrozol disminuye la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas y no tiene los efectos protectores del tamoxifeno.

Letrozol

El letrozol es superior al acetato de megestrol en el tratamiento del cáncer de mama avanzado; además, constituiría la terapia de primera elección en los casos de riesgo elevado o enfermedad avanzada. En un estudio (Goss y colaboradores [2003]) se estableció la superioridad del letrozol sobre el placebo en la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (93% vs. 87%, $p < 0.001$). En la comparación del letrozol con el placebo, la droga se asoció con menor cantidad de diagnósticos de enfermedad recurrente (2.4% vs. 4.1%) y mayor número de casos de osteoporosis ($p = 0.07$), lo que sugiere que, al igual que el anastrozol, incrementa la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. El letrozol produjo reducción significativa de la densidad mineral ósea de la cadera ($p = 0.044$) y de la columna lumbar ($p = 0.008$).

Exemestano

Este inhibidor esteroideo de la aromatasas, posiblemente superior al tamoxifeno, mantiene su eficacia después del tratamiento con los inhibidores no esteroideos de la aromatasas. Los resultados de los estudios con este agente mostraron disminución significativa de los eventos relacionados con la neoplasia, prolongó la supervivencia libre de enfermedad y redujo la incidencia de cáncer de mama contralateral respecto del tamoxifeno; ninguna de las dos drogas produjo aumento significativo de la osteoporosis ($p = 0.05$) o de fracturas ($p = 0.08$). Por otra parte, las mujeres que dejaron de recibir tamoxifeno para ser tratadas con exemestano perdieron el 2.7% de la densidad mineral ósea de la columna lumbar tras 6 meses de tratamiento, y el 3.2% después de 12 meses; estas diferencias fueron significativas en ambos momentos de evaluación ($p < 0.0001$). La disminución abrupta de la densidad mineral ósea a los 6 meses puede deberse tanto a la interrupción de la administración de tamoxifeno como a la incorporación del exemestano. La marcada supresión de los niveles circulantes de estrógenos, provocada por los potentes inhibidores de la aromatasas, podría anular los efectos androgénicos débiles del exemestano y promover la pérdida acelerada de masa ósea, como la que producen los inhibidores no esteroideos de la aromatasas.

Tratamiento

Suplementos vitamínicos

Tanto la vitamina D como el calcio son eficaces en la prevención de las fracturas osteoporóticas de las mujeres ancianas y pueden disminuir el desarrollo de la osteoporosis en mujeres mayores de 65 años.

Antirresortivos Bisfosfonatos

Estas drogas son potentes inhibidores de la función osteoclástica e incrementan la densidad mineral ósea de la columna lumbar entre un 5% y 10% con el tratamiento a 2 años.

Resumen

Al momento del diagnóstico de la enfermedad, la mayoría de las mujeres tiene mayor densidad mineral ósea que las controles, aunque se encuentran en riesgo de osteoporosis. El tratamiento con los inhibidores de la aromatasas exacerbaría este problema, por lo que se recomienda la realización de densitometría ósea a todas las pacientes con cáncer de mama y el tratamiento con bisfosfonatos. Sin embargo, concluyen los expertos, la relación costo-beneficio no sería adecuada, por lo que sería importante considerar los factores de riesgo e identificar a las mujeres más propensas a padecer osteoporosis y fracturas, con la aplicación de las pautas de tratamiento correspondientes.

Autoevaluación de Lectura

El índice de fractura por cada 1 000 mujeres sanas es de:

A. 19.10.

B. 4.4.

C. 25.25.

D. 14.6.

Respuesta Correcta

● COMPARACION HISTOMORFOMETRICA DE LOS EFECTOS DEL ALENDRONATO Y LA TERIPARATIDA

Lyon, Francia

La teriparatida y el alendronato incrementan la masa ósea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis a través de mecanismos de acción opuestos.

Journal of Bone and Mineral Research 20(7):1244-1253, Jul 2005

Autores:

Arlot M, Meunier P, Boivin G y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Laboratoire d'Histodynamique Osseuse and INSERM Unit 403, Faculty of Medicine R. Laennec, Lyon, Francia; University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan, Puerto Rico; COMOP AC, Ciudad de México, México; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

Título original:

[Differential Effects of Teriparatide and Alendronate on Bone Remodeling in Postmenopausal Women Assessed by Histomorphometric Parameters]

Título en castellano:

Efectos Diferenciales de la Teriparatida y del Alendronato sobre la Remodelación Osea en Mujeres Posmenopáusicas Evaluados Mediante Parámetros Histomorfométricos

Introducción

La teriparatida [hormona paratiroidea humana recombinante (1-34)], un agente formador de hueso que incrementa la remodelación ósea, constituye una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis. La administración subcutánea 1 vez al día es efectiva para la reducción de la incidencia de fracturas y para el incremento de la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, a diferencia de los agentes antirresortivos, incrementa de manera preferencial la formación de hueso a través de la estimulación directa y temprana de los osteoblastos. Este aumento en la formación de hueso nuevo provoca un balance óseo positivo en las unidades multicelulares óseas (UMO) y mejora la calidad y la microarquitectura óseas.

Si bien los efectos de estas dos clases de agentes han sido estudiados en ensayos diferentes, no se han realizado estudios histomorfométricos comparativos. Por ello, los investigadores realizaron un estudio transversal de un subgrupo de mujeres posmenopáusicas y con osteoporosis que participaron en un trabajo multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, de 18 meses de duración, con grupo control activo, para comparar los efectos tempranos (a los 6 meses) y a largo plazo (18 meses) del alendronato y de teriparatida sobre diferentes parámetros histomorfométricos.

Materiales y métodos

Se obtuvieron biopsias de cresta ilíaca en 42 de 203 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (edades entre los 45 y 85 años), quienes fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento en 20 centros de distintas partes del mundo. Estas biopsias se efectuaron luego de la marcación doble con tetraciclina a los 6 meses (n = 23) o 18 meses (n = 14) de tratamiento. Diecisiete muestras adecuadas para el análisis cuantitativo (teriparatida, n = 8; alendronato, n = 9) fueron analizadas mediante histomorfometría 2D (bidimensional) a los 6 meses, y 15 (teriparatida, n = 8; alendronato, n = 9) a los 18 meses. Todas las participantes eran ambulatorias y presentaban un puntaje T entre -2.5 y -4.0 en la columna lumbar o el cuello femoral, y recibieron 20 µg/d de teriparatida por vía subcutánea o 10 mg/d de alendronato sódico junto con suplementos diarios de calcio (1 000 mg) y de vitamina D (400-800 UI). Los criterios clínicos de valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en la DMO volumétrica medida en la columna lumbar y en el fémur proximal, y el cambio porcentual en los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Se evaluó en todas las muestras de hueso ilíaco la presencia de componentes celulares, osteomalacia, fibrosis medular, hueso entretejido o enlazado y otras características importantes.

Resultados

En ambos grupos tratados, la DMO de la columna lumbar y del fémur proximal se incrementó en valores significativos. Sin embargo, se halló una diferencia significativa en el incremento de la densidad mineral de la columna lumbar entre los grupos según lo evaluado mediante tomografía

computarizada cuantitativa tridimensional (QCT [*quantitative computed tomography*]) y absorciometría dual con rayos X (DEXA). En el grupo de mujeres tratadas con alendronato, los marcadores de formación ósea (propéptido terminal del procolágeno tipo 1 [PINP]) y los de reabsorción (N-telopéptido urinario corregido por creatinina [U-NTx]) disminuyeron en un 70% al cabo de 18 meses de tratamiento. En las pacientes que recibieron teriparatida, el valor del PINP se encontró en un 135% por debajo del valor inicial y el del NTx se incrementó en 32% al final del mismo período de tratamiento.

Se observó una marcación intensa con tetraciclina a los 6 y 18 meses del tratamiento con teriparatida; esta marcación fue escasa en las biopsias de las pacientes del grupo de alendronato. La mayoría de los índices de formación de hueso trabecular (volumen osteoide/volumen óseo; superficie osteoide/volumen osteoide; frecuencia de activación; tasa de formación ósea) se hallaron más elevados en el grupo que recibió teriparatida en comparación con el de alendronato en ambos períodos evaluados. Además, la mayoría de los índices de resorción de hueso trabecular fueron significativamente más elevados en las muestras de las pacientes tratadas con teriparatida en comparación con las que recibieron alendronato a los 6 meses, pero no a los 18 meses de tratamiento.

No se hallaron diferencias estadísticas con respecto a los parámetros de mineralización del hueso cortical, trabecular y total entre los dos grupos y en los dos períodos de tratamiento evaluados. En el grupo tratado con teriparatida, el pico en los índices histomorfométricos de formación de hueso coincidió con los niveles más altos de PINP.

Discusión

Este estudio histomorfométrico transversal, comentan los autores, es el primero en comparar directamente los efectos del alendronato y de la teriparatida. Se pudo confirmar que el incremento de la densidad mineral ósea se logró mediante efectos opuestos sobre el remodelamiento del hueso.

Además, es el primer trabajo que evaluó, en forma de diseño transversal, estos agentes en dos períodos de tiempo diferentes. La estimulación de la actividad osteoblástica lograda con teriparatida, sugerida por los valores histomorfométricos más elevados de formación de hueso trabecular y endocortical se corresponde con los resultados de estudios histomorfométricos previos efectuados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La inhibición de la actividad osteoclástica que provoca el alendronato, sugerida por los niveles más bajos de remodelación ósea y por la frecuencia de activación, han sido informada también con anterioridad.

Ambos agentes incrementan la masa ósea; mientras que la acción de los bisfosfonatos es la preservación del hueso, la de teriparatida es la formación de hueso nuevo. Esta droga produce cambios opuestos a los del alendronato en la remodelación del hueso, dado que incrementa la tasa de formación de hueso y el recambio, lo que asegura un mayor número de UMO activas.

Durante muchos años, concluyen los autores, el enfoque tradicional del tratamiento para la osteoporosis ha consistido en el uso de agentes antirresortivos, los cuales disminuyen en tamaño y número los espacios de remodelación por una reducción en el recambio óseo. Teriparatida, en cambio, incrementa la masa ósea mediante el aumento del recambio óseo, con estimulación preferencial de la formación del hueso trabecular y de las envolturas endosteales, por sobre la resorción del hueso. Esta estimulación de la formación ósea alcanza su punto máximo a los 6 meses de tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué diferencias existen entre los mecanismos de acción del alendronato y la teriparatida sobre el hueso?

- A. La teriparatida, pero no el alendronato, incrementa la densidad mineral ósea.**
- B. El alendronato estimula la actividad osteoblástica y la osteoclástica.**
- C. El alendronato, pero no la teriparatida, incrementa la densidad mineral ósea.**
- D. La teriparatida estimula la estimula osteoblástica.**

Respuesta Correcta

● EFECTOS POSITIVOS DE DOSIS ULTRABAJAS DE ESTRADIOL SIN OPOSICION EN LA POSMENOPAUSIA

Iowa, EE.UU.

En este estudio se evaluaron en mujeres posmenopáusicas los efectos sobre el útero y la vagina de dosis muy bajas de estradiol transdérmico sin oposición.

Obstetrics & Gynecology 105(4):779-787, Abr 2005

Autores:

Johnson S, Ettinger B, Macer J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Obstetrics and Gynecology and of Epidemiology, Roy F. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa, EE.UU. y otros centros participantes

Título original:

[Uterine and Vaginal Effects of Unopposed Ultralow-Dose Transdermal Estradiol]

Título en castellano:

Efectos Uterinos y Vaginales del Estradiol Transdérmico de Dosis muy Bajas sin Oposición

Las fracturas por osteoporosis constituyen una causa clínicamente importante de morbilidad y mortalidad en las mujeres posmenopáusicas. La terapia hormonal (TH) puede disminuir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas de cadera y otros tipos de fractura. Sin embargo, estudios aleatorizados demostraron que la asociación de estrógeno más progestina aumentaba el riesgo de eventos coronarios, de accidente cerebrovascular, de tromboembolismo pulmonar, de cáncer de mama y de demencia. Estos resultados llevaron a la mayoría de los grupos de expertos a sugerir que la TH sea prescrita a la menor dosis efectiva por el período de tiempo más breve.

El *Ultralow-dose Transdermal Estrogen Assessment* (ULT

RA), un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 2 años de duración, evaluó la utilización de 14 µg de estradiol transdérmico por día (un cuarto de la dosis convencional habitual de 50 µg por vía transdérmica, o de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados por vía oral) en mujeres posmenopáusicas con útero conservado. Con anterioridad, esta dosis baja de estradiol había evitado de manera efectiva la pérdida ósea a través de sus efectos antirresortivos. El objetivo de esta investigación fue demostrar que la dosis de 14 µg de estradiol transdérmico por día es efectiva para evitar la osteoporosis y que su utilización sin oposición progestínica es segura. Además los autores comunican sus efectos sobre la histología endometrial, el sangrado vaginal y la maduración del epitelio vaginal.

Materiales y métodos

El estudio ULTRA incluyó 9 centros de Estados Unidos. Participaron mujeres de 60-80 años que conservaban su útero y que se encontraban al menos en el quinto año posterior a la menopausia. Los criterios de exclusión fueron: puntaje z de densidad mineral ósea por debajo de -2.0 en la columna lumbar (medida con absorciometría de rayos X de energía dual), metrorragia de causa desconocida, hiperplasia endometrial o la imagen ecográfica de un endometrio de 5 mm o más, mamografía anormal que sugiriera cáncer de mama, enfermedad del metabolismo óseo previa, utilización anterior de medicación osteoactiva, empleo de hormonas dentro de los 3 meses previos al estudio, u otras afecciones posiblemente relacionadas con mayores efectos adversos de los estrógenos.

Las pacientes fueron asignadas a recibir estradiol en dosis muy bajas o placebo, en una relación 1:1. Las participantes, los investigadores y los evaluadores desconocían el tratamiento asignado a cada paciente. Este consistió en un parche que liberaba aproximadamente 14 µg de estradiol por día o uno idéntico de placebo. Al inicio se intentó obtener una biopsia endometrial por aspiración de todas las participantes; en los casos en que no se logró ingresar a la cavidad uterina las pacientes fueron excluidas. Si el material de la biopsia era insuficiente para la evaluación histopatológica se realizó una ecografía transvaginal para medir el espesor endometrial y si éste era mayor de 5 mm se excluyó a la paciente.

Las participantes registraban diariamente todos los episodios de sangrado uterino o de goteo. Las visitas de seguimiento se realizaron cada 4 meses. Se obtuvieron biopsias endometriales de rutina

en cada visita anual de seguimiento. Las muestras fueron evaluadas por 2 patólogos con experiencia en patología endometrial, en forma independiente.

Durante el seguimiento se realizó ecografía transvaginal en las siguientes situaciones: 1) paciente que se negaba a la biopsia, 2) imposibilidad de ingresar a la cavidad uterina con la cureta, o 3) muestra insuficiente para el diagnóstico. En esta fase se intentó obtener tejido endometrial mediante biopsias repetidas o con un legrado uterino en los casos que presentaron un espesor endometrial de 4 mm o más en la ecografía. Se realizó una evaluación diagnóstica en las pacientes que comunicaron metrorragia.

Se obtuvieron muestras para extendido vaginal en las visitas de seguimiento al año y a los 2 años. En el laboratorio, las células fueron categorizadas como parabasales, intermedias o superficiales. Los niveles séricos de estradiol fueron medidos al inicio del estudio y anualmente mediante radioinmunoanálisis secuencial de doble anticuerpo.

Las mediciones del resultado primario del estudio fueron el cambio en el porcentaje de la densidad mineral ósea de la columna lumbar desde el inicio y la incidencia de hiperplasia o cáncer de endometrio a los 2 años de seguimiento. Los resultados secundarios incluyeron la incidencia de proliferación endometrial, probabilidad de hemorragia vaginal y hemorragia vaginal o goteo, y la proporción de cada uno de los 3 tipos de células epiteliales vaginales.

El efecto del tratamiento sobre la maduración de las células vaginales fue valorado a partir de las diferencias en los porcentajes medios de células parabasales, intermedias y superficiales entre los grupos, así como a partir de las diferencias en la proporción de pacientes con células vaginales superficiales.

Los modelos de regresión de Cox fueron utilizados para identificar los factores pronósticos independientes de hemorragia vaginal o de goteo, mientras que los modelos logísticos permitieron examinar los factores pronósticos de proliferación en las muestras endometriales.

Resultados

Los grupos no diferían en los antecedentes demográficos y ginecológicos, pero la densidad mineral ósea de la columna lumbar en el grupo de tratamiento era aproximadamente 2% inferior que en el grupo que recibía placebo. La media de edad de las participantes era de 67 ± 5 años, el índice de masa corporal medio era de 28 ± 5.3 kg/m² y la media de edad al momento de la última menstruación era de 50.2 ± 4.6 años. No se recolectó información acerca del uso previo de estrógenos.

Del grupo asignado a estradiol, 191 mujeres (91.8%) completaron el seguimiento, y 173 (83.2%) continuaron utilizando el parche por 2 años. En el grupo aleatorizado a placebo, 185 mujeres (88.5%) completaron el seguimiento y 161 (77.0%) continuaron colocándose el parche del estudio por 2 años. El tratamiento fue interrumpido en el 10.1% del grupo tratado con estradiol y en el 10.0% del grupo que recibía placebo debido a eventos adversos. Se obtuvieron biopsias endometriales al inicio del estudio de todas menos una participante y todas las muestras resultaron normales.

De las 209 mujeres aleatorizadas al grupo de dosis muy bajas de estradiol, 189 tuvieron al menos 1 resultado de biopsia posterior al inicio, al igual que 177 de las 208 mujeres del grupo que recibía placebo. El porcentaje de mujeres con endometrio normal o atrófico fue similar en ambos grupos (83.5% vs. 86.4%; $p = 0.5$).

Las muestras de las biopsias de seguimiento correspondieron a un endometrio proliferativo en 16 (8.5%) de las mujeres del grupo asignado a estradiol y en 2 participantes (1.1%) del grupo que recibía placebo ($p = 0.06$). De las 11 mujeres del primer grupo a las que se les tomó otra muestra luego de que la primera biopsia mostrara proliferación, ninguna tuvo diagnóstico de progresión histológica y 9 de ellas (82%) revirtieron a una histología normal. Esto ocurrió a pesar de que todas continuaron con el tratamiento estrogénico. En los 2 casos de proliferación a los 12 meses en el grupo con placebo, la histología revirtió a la normalidad a los 24 meses. En las mujeres que presentaron hemorragia vaginal dentro de los 90 días previos a la biopsia fue más probable hallar proliferación que en las pacientes que no la presentaron (*odds ratio* 9.5, IC 95% 1.1-84, $p = 0.04$). La edad, los años transcurridos desde la menopausia, el índice de masa corporal, el porcentaje de células vaginales superficiales y los niveles basales de estradiol no pronosticaron el desarrollo de proliferación endometrial, pero el poder de este análisis fue limitado por el escaso número de eventos.

Una mujer de 63 años del grupo asignado a estradiol desarrolló hiperplasia endometrial. No refería utilización previa de estrógenos y no experimentó metrorragia ni goteo durante el estudio. La histología endometrial basal era normal. En la biopsia del primer año de seguimiento se observó un endometrio atrófico; la del segundo año mostró una hiperplasia atípica focal, sin estroma entre las glándulas y sin signos de malignidad. Se interrumpió el régimen terapéutico del estudio y se

administró 10 mg de acetato de medroxiprogesterona dos veces al día por 3 meses. Luego del curso de tratamiento la biopsia endometrial de seguimiento resultó normal (endometrio atrófico) y también a los 6 meses.

Se detectó un adenocarcinoma uterino en una mujer de 67 años de este mismo grupo, que no presentaba antecedentes de patología ginecológica y que había recibido estrógenos equinos conjugados durante 10 años antes de ingresar al estudio. Al inicio del tratamiento y al año de seguimiento los resultados de la biopsia mostraron un endometrio atrófico. En el último mes del estudio la paciente presentó goteo vaginal y los resultados de la biopsia de seguimiento a los 2 años mostraron un pólipo endocervical con estroma atípico y un adenocarcinoma con áreas de diferenciación rhabdoides. El informe patológico posterior a la histerectomía también demostró un adenocarcinoma uterino no invasor y atrofia de la línea endometrial.

La proporción de mujeres que refirieron hemorragia vaginal durante el primer año del estudio fue baja (5-6%) y similar en ambos grupos. A los 2 años de seguimiento 12.4% de las mujeres del grupo asignado a estradiol y 8.6% del grupo con placebo comunicaron hemorragia ($p = 0.03$). De las 37 participantes que refirieron hemorragia, en 18 (49%) ésta se prolongó por 1 o 2 días y en 25 (68%) continuó por 5 días o menos. Más mujeres en el grupo que recibía estradiol (14.6%) que en el grupo con placebo (10.0%) experimentaron hemorragia o goteo durante el primer año del estudio, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Durante los 2 años del seguimiento, 23.7% de las mujeres del grupo asignado a estradiol y 14.6% del grupo con placebo comunicaron hemorragia o goteo ($p = 0.03$). En las mujeres del primer grupo, 3 variables clínicas (menor edad [< 65 años], mayor tiempo transcurrido desde la menopausia [> 15 años], y obesidad [índice de masa corporal > 28]) más 1 valor de laboratorio (nivel más bajo de estradiol basal [< 5 pg/ml]) estuvieron asociados con una mayor probabilidad de presentar hemorragia o goteo. Las mujeres sin ninguna de las 3 variables clínicas no comunicaron goteo ni hemorragia, en comparación con el 42% de aquellas que sí las presentaban.

Las células del epitelio vaginal mostraron un patrón de mayor maduración en el grupo asignado a estradiol que en aquel con placebo ($p < 0.001$). En este último predominaron las células parabasales (65%) mientras que en el primero lo hicieron las intermedias (73%). En el 29.2% de las mujeres que recibían estradiol y sólo en el 10.2% de las que recibían placebo se observó más del 5% de células superficiales ($p < 0.001$).

Discusión

En este estudio, el tratamiento con dosis muy bajas de estradiol sin oposición por 2 años no aumentó la tasa de hiperplasia endometrial. Se observó proliferación endometrial en aproximadamente una de cada 12 mujeres tratadas, pero esta alteración revirtió espontáneamente en la mayoría de los casos. La tasa de hemorragia vaginal de uno o más días de duración fue similar – aproximadamente 1 de cada 8 – en el grupo tratado y en el grupo con placebo. El tratamiento con estradiol estuvo asociado con un patrón de mayor maduración de las células vaginales, en comparación con placebo; pero éste fue menos extenso que el que se observa típicamente con las dosis convencionales de terapia estrogénica.

Si bien no se puede determinar la causa del único caso de hiperplasia atípica observado en el grupo que recibía estradiol, los autores sostienen que, de acuerdo con sus características, se habría desarrollado *de novo* y no en respuesta al estímulo estrogénico. El caso del adenocarcinoma uterino en el grupo asignado a estradiol probablemente no haya estado relacionado con la terapia estrogénica puesto que era adyacente a un endometrio atrófico. Dado que el sarcoma uterino es raro (aproximadamente 2 casos por cada 100.000 mujeres por año) y debido a que el adenocarcinoma representa sólo el 8% de esta categoría de tumores, la asociación con el estrógeno no pudo ser valorada en forma directa.

Según los autores, el hallazgo de una tasa anual de hiperplasia menor del 1% en mujeres tratadas con dosis muy bajas de estradiol sugiere que éstas pueden estimular el endometrio en menor medida que la mitad de la dosis de estrógenos sin oposición, equivalente a 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados. La tasa de hiperplasia en el grupo que recibía estradiol fue similar a la hallada en estudios sobre estrógenos y progestina combinados.

Durante el estudio las muestras de biopsia mostraron cambios proliferativos en 16 mujeres del grupo asignado a estradiol, en comparación con 2 del grupo con placebo. Sin embargo, la histología en la mayoría de los casos revirtió a pesar de haber continuado con el tratamiento estrogénico. Esto se debería a que la continua exposición a dosis muy bajas de estradiol podría estimular los receptores estrogénicos del endometrio aunque posteriormente produciría una disminución de dichos receptores. El hallazgo de una asociación entre la proliferación y el sangrado vaginal confirma que las mujeres que lo presentan durante el tratamiento deberían ser sometidas a una evaluación endometrial, mediante biopsia o ecografía transvaginal. Los autores recomiendan,

además, realizar una nueva evaluación del endometrio a los 2 años del tratamiento.

Conclusión

En este estudio la terapia con dosis muy bajas de estradiol sin oposición por 2 años no aumentó las tasas de hiperplasia endometrial y estuvo asociada con un leve efecto proliferativo sobre el endometrio. La hemorragia vaginal fue infrecuente y su incidencia no difirió entre los grupos. Esta nueva opción terapéutica puede evitar la pérdida ósea al reducir el recambio óseo. Según los autores, su aparente falta de estímulo endometrial sugiere que sería aceptable como tratamiento prolongado y podría ser utilizada sin oposición.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes opciones acerca de las dosis muy bajas de estradiol es correcta?

- A. Aumenta las tasas de hiperplasia endometrial.**
- B. No evita la pérdida ósea.**
- C. Podría utilizarse como tratamiento prolongado sin oposición.**
- D. Corresponde a 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados.**

Respuesta Correcta

● DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Milán, Italia

El logro de un pico de masa ósea óptimo durante la infancia y la adolescencia es esencial para disminuir el riesgo de futuras fracturas.

Archives de Pédiatrie 12(5):585-593, May 2005

Autores:

Cimaz R y Guez S

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinica Pediatrica, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milán, Italia

Título original:

[Diagnostic et Traitement de l'Ostéoporose Juvenile]

Título en castellano:

Diagnóstico y Tratamiento de Osteoporosis Juvenil

Introducción

La osteoporosis es una afección generalizada del esqueleto caracterizada por una reducción de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, responsables del aumento de la fragilidad ósea y el consiguiente riesgo de fracturas. Las fracturas, asociadas con un elevado índice de morbilidad y mortalidad, constituyen un grave problema sanitario, no sólo por la atención que requieren los pacientes sino también por los trastornos ocasionados en la familia y la comunidad entera.

Nociones sobre pico de masa ósea y factores determinantes

Los individuos que no alcanzan una masa ósea óptima durante el curso de su infancia y adolescencia presentan riesgo mayor de desarrollar osteoporosis, dado que la formación del tejido óseo comienza en la infancia, exhibe un pico hacia la tercera década de la vida y luego decae en forma inexorable. La densidad ósea durante la vida adulta está determinada genéticamente. En tal sentido, se debate el papel de ciertos genotipos. En realidad, la prevalencia de osteoporosis y

fracturas asociadas es consecuencia de diversos factores como el sexo y la raza.

Entonces, los factores de riesgo para una baja densidad mineral ósea son el sexo femenino, la edad avanzada, el déficit de estrógenos, los antecedentes familiares de osteoporosis, la raza blanca, etcétera.

Los autores hacen referencia a los hábitos higiénico-dietéticos correctos que pueden desarrollarse durante la infancia; por ejemplo, una dieta adecuada con aportes óptimos de calcio, proteínas y calorías es la base de un buen desarrollo óseo. Además, señalan el papel crucial de la vitamina D dentro de la población pediátrica. Asimismo, distintos trabajos demostraron que la actividad física regular desde una corta edad favorece a un pico de masa ósea más elevado. Las hormonas sexuales también aumentan de manera ostensible la calidad esquelética.

En las adolescentes y las mujeres jóvenes, la producción estrogénica es esencial para mantener la masa ósea y la reducción de su producción en la menopausia representa la principal causa de osteoporosis de la tercera edad.

Diagnóstico de osteoporosis

Cuantificación de la absorción bifotónica

El diagnóstico de osteoporosis juvenil se basa en la clínica (anamnesis y examen físico), los estudios radiológicos y los análisis de laboratorio. En general, mediante estos últimos se evidencian las causas de una osteoporosis secundaria. Dado que la radiología simple no es lo suficientemente sensible, en la actualidad se dispone de métodos diagnósticos mucho más efectivos. La cuantificación de la absorción bifotónica también utiliza rayos X, pero es más sensible, rápida y precisa, y la irradiación es más débil. En general, la densidad mineral ósea se estima a nivel de la cadera y la columna vertebral. En el cuello femoral, la calidad cortical es relevante; mientras que en las vértebras, lo es la calidad trabecular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone la siguiente clasificación de disminución de calidad ósea: I. Masa ósea "normal".

II. Masa ósea "débil" (osteopenia).

III. Osteoporosis.

Esta clasificación no se aplica en la edad pediátrica. En tal sentido, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica formula la "densidad mineral ósea en relación con la edad cronológica".

Además, los autores mencionan otros métodos diagnósticos de nueva generación como la ecografía, la densitometría cuantitativa mediante tomografía computarizada y los marcadores de remodelado óseo.

Etiología de la osteoporosis infantil

Puede ser primaria o secundaria. En el primer caso, no existe relación con ninguna otra patología y, aunque se puede presentar a cualquier edad, se la observa sobre todo en las mujeres menopáusicas.

Formas primitivas Osteogénesis imperfecta

Es un síndrome de fragilidad ósea ocasionado por la mutación de genes que codifican para la síntesis osteoblástica de colágeno tipo I y un trastorno hereditario caracterizado por un déficit en la producción de este colágeno o por la síntesis de colágeno patológico. Su manifestación clínica es variable y se reconocen cuatro tipos: tipo 1, la más leve, con estatura normal, deformidades óseas mínimas o ausentes y fracturas muy infrecuentes antes de la pubertad; tipo 2, fracturas prenatales y eventual muerte intraútero; tipo 3, estatura pequeña y múltiples fracturas que condicionan deformidades graves; y tipo 4, con deformidades y enanismo menos pronunciados. En general, los tipos 3 y 4 son progresivos y se asocian con dolores crónicos. En los casos dudosos, el diagnóstico se facilita por los antecedentes familiares, las escleróticas azules y las anomalías dentarias. La radiología también puede ser útil y, en cuanto a los exámenes de laboratorio, se observa un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y de la hidroxiprolina y el calcio urinarios. El tratamiento médico se basa en los bisfosfonatos, asociados con medidas ortopédicas y kinesiológicas.

Osteoporosis idiopática juvenil

Es una patología infrecuente que, en general, comienza en el esqueleto axial y se presenta entre los 8 y los 14 años en sujetos sanos. Los primeros síntomas consisten en dolor lumbar y de ambos pies, con dificultad para la deambulación. En el aspecto radiológico, pueden presentarse fracturas vertebrales. En la mayoría no se indica tratamiento médico, dado que tiende a la resolución espontánea, pero se requiere un tratamiento de soporte para proteger la columna vertebral.

Formas secundarias

La osteoporosis juvenil también puede presentarse como consecuencia de tratamientos médicos diversos u otras patologías. Entre éstas se destacan las nefropatías y enfermedades metabólicas, hematológicas, endocrinológicas, gastrointestinales y reumatológicas, así como otros trastornos sistémicos crónicos. Además, los pacientes trasplantados presentan un riesgo multifactorial de osteoporosis (inmovilización, tratamiento médico, etcétera).

Causas nutricionales

La enfermedad celíaca es el ejemplo típico, con osteoporosis generalmente asociada con retraso ponderal. Se destacan la mala absorción de calcio y vitamina D. Otros ejemplos son la mucoviscidosis y ciertas enfermedades inflamatorias intestinales crónicas.

Enfermedades inflamatorias

La artritis juvenil idiopática es un buen ejemplo de osteoporosis secundaria. Los pacientes presentan una reducción en la mineralización ósea, en relación directa con el tiempo de evolución y el tratamiento utilizado, que en general es de corticoides. El lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis juvenil y otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo también presentan un riesgo incrementado de osteoporosis.

Corticoides y metotrexato

Los pacientes tratados con corticoides presentan una pérdida cualitativa y cuantitativa de masa ósea; el hueso trabecular es más sensible que el cortical. La columna, en particular en su región lumbar, es la región afectada por fracturas en forma más frecuente. La pérdida de masa ósea está relacionada con la dosis y vía de administración. En cuanto al metotrexato, no existen comunicaciones sobre el deterioro de la masa ósea en relación con las dosis administradas en patologías reumatológicas.

Inmovilización

La osteoporosis ocasionada por inmovilización se relaciona sobre todo con patologías neurológicas y ortopédicas.

Otras patologías

La osteoporosis puede presentarse en diversas nefropatías como la osteodistrofia renal. Entre las osteoporosis de origen endocrinológico, se destacan el síndrome de Cushing, el Cushing iatrogénico por corticoterapia y el síndrome de Turner. Con respecto a las anemias, la osteoporosis es más grave en los pacientes talasémicos que entre quienes padecen anemia drepanocítica.

Tratamiento

En la actualidad existen distintos fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis juvenil. El calcio en dosis elevadas se indica en las formas menos graves. Los metabolitos de la vitamina D aumentan la absorción intestinal de calcio y favorecen la mineralización ósea. También se prescriben estrógenos, sobre todo en el tratamiento de la amenorrea secundaria y en el síndrome de Turner.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos naturales que reducen la reabsorción ósea por osteoclastos. Pueden administrarse por vía oral (alendronatos) o parenteral (pamidronato). En la edad pediátrica, su administración es limitada porque pueden retenerse en el hueso por períodos muy prolongados. Entre sus efectos secundarios se mencionan hipocalcemia – raramente sintomática-, fiebre, malestar, mialgias y síndrome inflamatorio, presentes sobre todo durante el tratamiento parenteral. El tratamiento por vía oral se relaciona con trastornos digestivos, incluso úlceras esofágicas, gástricas o duodenales. A este respecto, los autores refieren que en pediatría las principales indicaciones de tratamiento con bisfosfonatos son la osteoporosis, hipercalcemia y osificación heterotópica.

Conclusiones

El pediatra debería identificar la osteoporosis de la infancia y adolescencia, dado que representa un factor de riesgo significativo de déficit permanente de masa ósea durante la edad adulta. Actualmente, se disponen de métodos de diagnóstico innovadores y, aunque las opciones terapéuticas son más limitadas que en los adultos, en los casos graves se cuenta con la posibilidad de utilizar bisfosfonatos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los factores de riesgo para una baja densidad mineral ósea?

- A. Sexo femenino.**
- B. Edad avanzada.**
- C. Déficit de estrógenos.**
- D. Todas son correctas.**

Respuesta Correcta

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