

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Ana María Marchionatti *

Additional beneficial effects of recombinant growth hormone in alendronate-treated patients with idiopathic osteoporosis.
(Efectos benéficos de la adición de hormona de crecimiento recombinante en pacientes con osteoporosis idiopática tratados con alendronato).

Francioni Lopes R, Medina Coeli C, Abisman M, Fleiuss L. *Endocrine Journal*, 2009; 56: 851-8.

La osteoporosis es una enfermedad en la cual la pérdida de masa ósea se origina por un desbalance entre la resorción y formación ósea. La osteoporosis idiopática (OI) es una rara condición que afecta a ambos sexos, mujeres antes de la menopausia y hombres menores de 65 años de edad. El diagnóstico excluye todas las posibles causas de osteoporosis secundaria. La presentación clínica es variable, desde pacientes asintomáticos con baja densidad ósea, a pacientes osteoporóticos sintomáticos con múltiples fracturas. La patogénesis que caracteriza a esta enfermedad es un inadecuado pico de masa ósea y alta pérdida de hueso.¹ Ambos fenómenos se relacionan con baja concentración del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en suero y hueso y disfunción osteoblástica, conduciendo esto último a una limitada formación ósea. Es probable que IGF-1 sea uno de los diversos factores que actúan en el proceso de remodelado óseo y que el polimorfismo del promotor del gen se correlacione a alto riesgo de fractura en edad temprana.² Las razones de los bajos niveles hallados de IGF-1 en la circulación de pacientes con OI permanece no claro aún.

El tratamiento con drogas antirresortivas

como los bifosfonatos inducen un limitado incremento en la densidad ósea y reducen el riesgo de fractura pero nunca conducen a una recuperación total de la arquitectura del hueso; mientras que drogas anabólicas que estimulan directamente la formación de osteoblastos en el hueso parecen ser más promisorias para revertir la osteoporosis.

La hormona de crecimiento (HC) ha sido usada como un buen agente anabólico en pacientes deficientes en HC y en algunas situaciones donde el principal factor que causa la osteoporosis fue la disminución de la función osteoblástica, como por ejemplo en la anorexia nerviosa, en la edad avanzada o la OI. Esta hormona regula fisiológicamente la producción de IGF-1 en hígado. Niños deficientes en HC presentan valores bajos de IGF-1 en suero y nunca alcanzan el pico de masa ósea en la adultez, salvo luego de recibir tratamiento con HC.

Los principales estudios del efecto terapéutico de la HC sobre el hueso se realizaron en adultos deficientes en esta hormona, donde al comienzo se vio un claro incremento de los marcadores bioquímicos pero la neta ganancia de hueso se dio posterior al año de tratamiento.

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



En este trabajo llevado a cabo en pacientes con OI, se estudió el efecto de la adición de HC recombinante humana (HCrh) durante un año a pacientes que estaban recibiendo un tratamiento prolongado con alendronato. El protocolo de administración de drogas que recibían los pacientes era el siguiente: 70 mg/semana de alendronato más 1000 mg/día de carbonato de calcio y 400 U/día de vitamina D. Al incorporarse al nuevo protocolo comenzaron a recibir diariamente 2 UI (0,65 mg) de HCrh durante 12 meses.

El tratamiento con alendronato se mantuvo durante los 12 meses de la terapia con HCrh debido a la hipótesis de que los bifosfonatos pueden prevenir el efecto inicial, deletéreo y transitorio del recambio óseo inducido cuando se comienza un tratamiento con HCrh. El efecto anabólico de esta hormona se evidencia recién después del primer año de administración.

Se recolectaron durante el estudio muestras para analizar el N-telopéptido del colágeno tipo 1 (NT1C), fosfatasa alcalina ósea (FAO) e IGF-1. La densidad mineral ósea (DMO) fue determinada al inicio del tratamiento y al año del comienzo del mismo. Los marcadores bioquímicos se hallaron en el rango normal-bajo como es de esperar en pacientes que reciben tratamientos crónicos con alendronato. El IGF-1 en suero aumentó en todos los pacientes pero las variaciones no fueron significativas. FAO tampoco mostró cambios significativos, mientras que sí se observó un incremento significativo en orina del NT1C a los 45 días post-tratamiento con HCrh y tendió a retornar al valor basal a los 12 meses. Además se vio que el alendronato no previno la inducción inicial del recambio óseo producida por HCrh, como lo demuestra el elevado incremento en orina de la relación N-telopéptido/creatinina a los 45 días del comienzo del tratamiento, pero quizás contribuye a la normalización de la resorción ósea después de 1 año de tratamiento combinado. Comparando el porcentaje de cambios en las DMO durante el último año de tratamiento con alendro-

nato y las obtenidas luego de adicionar HCrh, se observó un efecto positivo sobre columna lumbar en 2/3 de los pacientes, con un porcentaje de incremento de más de 1,5%. Estos resultados están en concordancia con otros realizados en hombres que padecían OI, en los cuales se halló un incremento en la DMO solamente de columna lumbar luego del tratamiento con HCrh.³ Todos los pacientes hombres pero sólo una de cada tres mujeres respondieron al tratamiento de la terapia combinada con una ganancia neta de hueso en espina lumbar. Quizás esto se deba a la diferencia de géneros con respecto a la respuesta del esqueleto a la terapia con HC. Aunque el mecanismo de acción no está claro aún, probablemente sea debido a un efecto diferente de acción sobre el esqueleto de las hormonas sexuales esteroideas.⁴

En conclusión la importancia de este estudio radica en que es la primera investigación que se realiza para evaluar el efecto de la administración conjunta de HCrh y alendronato sobre el recambio óseo. Si bien como demuestran los resultados, no hay una ganancia neta de hueso en cuello femoral, es esperanzador para pacientes que padecen OI ya que pueden incrementar la densidad ósea de espina lumbar y disminuir el riesgo de fractura. Más estudios usando este régimen de tratamiento por períodos prolongados serán necesarios para definir el real efecto de la HCrh y alendronato sobre la densidad ósea.

Referencias

1. Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, et al. *Eur J Clin Invest*, 2001; 31:444-51.
2. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J, Pols H, Van Duijn C, Uitterlinden A. *J Bone Miner Res* 2002; 17S:177.
3. Gilberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilsson A. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:4900-6.
4. Johannsson A, Eden Engstrom B, Ljunghall S, Karrlsson F, Burman P. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2002-7.