



11213  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CMN 20 DE NOVIEMBRE**

**CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES  
POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA  
AVANZADO TRATADAS CON LETROZOLEN  
COMPARACION CON TAMOXIFENO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**QUE PRESENTA:**

**DR. FRANCISCO AGUILAR ZAMORA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE**

**ENDOCRINOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ALMA VERGARA LOPEZ**



**MEXICO,D.F.**

**SEPTIEMBRE 2005**

0351641



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



COMISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 U.N.A.M.

*[Handwritten signature]*

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ  
 SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



**I.S.S.S.T.E**  
 SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
 \* SET. 22 2005 \*  
 SUBDIRECCION DE REGULACION  
 Y ATENCION HOSPITALARIA  
**ENTRADA**

*[Handwritten signature]*

DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ  
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
 NOMBRE: Francisco Aguilar Zamora

FECHA: 26/Septiembre/2005  
 FIRMA: *[Handwritten signature]*



---

**DRA. ALMA VERGARA LOPEZ**  
**ASESOR DE TESIS**



---

**DR. FRANCISCO AGUILAR ZAMORA**  
**AUTOR**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Esther Zamora Joya y Francisco Aguilar Zamora por su apoyo incondicional  
A mis hermanos René y Javier Aguilar Zamora por su paciencia

A la familia Zamora Joya por sus consejos  
Alguien muy especial la Dra. Alba Selene Fajarte Victorio por compartir esta experiencia  
conmigo

A Erick Aguilar Fajarte por esta gran felicidad

A el Dr. Irineo Escudero Licona por su asesoría en éste trabajo de investigación  
A el Dr. Miguel Angel Guillen González por compartir su experiencia y conocimientos  
A la Dra. Alma Vergara López por su enseñanza y paciencia

A la Dra. Lidia Villegas Sepúlveda por su amistad  
A la Dra. Evangelina Valdés Guerrero por sus atenciones

A los compañeros residentes de la generación 2004-2006

Dr. Francisco Javier Díaz Hernández  
Dr. Fernando Diez Canseco López

Dr. Oded Stempa Blumenfeld  
Dr. Eduardo Díaz Ortíz

Por su amistad y compañerismo durante el curso

A las Dras. María Eugenia Pérez Díaz y Karla Martínez Goñi por su enseñanza  
A la Dra. Beatriz Baeza Gamboa por sus consejos y amistad

A las Dras. Guadalupe Cervantes Sánchez y Laura Torrecillas Torres por participar en este  
trabajo de investigación

A la familia Fujarte Victorio por su apoyo

## INDICE

	Páginas
I. Introducción	1
Cáncer de mama	1
Inhibidores de la aromataasa	1
Tamoxifeno	2
Osteoporosis	3
II. Objetivo específico	5
III. Material y métodos	5
Análisis estadístico	6
IV. Resultados	7
Tablas y figuras	8
V. Discusión	13
VI. Conclusiones	14
VII. Bibliografía	15

## INTRODUCCION

### CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor impacto en la salud de la mujer, aproximadamente 183,000 mujeres son diagnosticadas anualmente con cáncer metastásico y cerca de 41,000 mujeres mueren por esta causa.

En mujeres entre 40 y 50 años de edad el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad (1).

El uso de agentes quimioterápicos y de terapia endócrina ha mejorado en forma importante en los últimos años (1).

### INHIBIDORES DE LA AROMATASA

En la década pasada se desarrollaron los inhibidores de la aromatasa de alta potencia como tratamiento endócrino adyuvante del cáncer de mama. Estos agentes actúan bloqueando la aromatización de los precursores (andrógenos) a estrógenos en mujeres postmenopáusicas y reducen la concentración sistémica de estrógenos en un 98% y los niveles plasmáticos de estrona y estrona sulfatada en un 95% (9).

El letrozol es superior al tamoxifeno como primera línea de tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama y como tratamiento de segunda línea el letrozol se asoció con una mayor respuesta que con el anastrozol (6).

El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa, utilizado en mujeres postmenopáusicas inhibe la producción de estrógenos por la aromatasa a partir de los andrógenos adrenales, principalmente androstenediona y testosterona (6).

La inhibición de la enzima aromatasa ocurre por unión competitiva al grupo hemo de la subunidad del citocromo P450 (2).

En las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, las dosis diarias de 0.1 a 5 mg de letrozol suprimen la concentración plasmática de estradiol y estrona de un 75 a 95% respecto a los niveles basales. No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en mujeres postmenopáusicas sanas en comparación con las pacientes con cáncer de mama tratadas con letrozol, lo que indica que el bloqueo de la síntesis de estrógenos no produce acumulación de los precursores androgénicos (2).

Su absorción es rápida y completa en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad del 99.9%) y se une a la albúmina en un 55%.

La vía de eliminación principal es la depuración metabólica hacia el metabolito carbinol, que es farmacológicamente inactivo. Y en menor grado por excreción renal y fecal.

La dosis es de 2.5 mg/ día hasta que exista evidencia de progresión del tumor (2).

Los estudios comparativos entre el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico han demostrado modesta superioridad de estos últimos sobre el tamoxifeno, sin mayores efectos asociados (9).

En el estudio ATAC, el anastrozol fué mejor que el tamoxifeno en forma significativa para reducir el riesgo de recurrencia en 22%, riesgo de desarrollar una segunda neoplasia primaria del 58% y mejoría de la sobrevida libre de enfermedad a 3 años del 91% (5).

También se observó disminución del riesgo de cáncer endometrial y eventos trombóticos. Por lo tanto el anastrozol debería ser considerado el nuevo estándar de la terapia endócrina adyuvante del cáncer de mama (9).

Los inhibidores de la aromatasa se asociaron con una más baja frecuencia de carcinoma endometrial, de eventos tromboembólicos, menor ganancia de peso y menos eventos de sangrado transvaginal. En un seguimiento medio de 31 meses las alteraciones musculoesqueléticas incluyendo las fracturas fueron más comunes en el grupo de los inhibidores de la aromatasa aludiendo a una mayor pérdida ósea; sin embargo los efectos a largo plazo de la supresión profunda de estrógenos sobre el metabolismo óseo no son conocidos (4).

Muchos tratamientos usados en oncología tienen el potencial de dañar al hueso. La osteoporosis es por lo tanto una de las complicaciones a largo plazo del tratamiento tumoral exitoso (8).

## TAMOXIFENO

El tamoxifeno es el tratamiento hormonal mas extensamente usado para todos los estadios del cáncer de mama. Fue desarrollado en 1960 como un anticonceptivo (7).

El citrato de tamoxifeno (Nolvadex) es un inhibidor competitivo de la unión del estradiol a los receptores de estrógeno, disminuyendo la proliferación autócrina del cáncer mamario y capturan a la célula en fase G1. Además disminuyen la producción local de IGF-1 por los tejidos vecinos, el cual es un factor parácrino de crecimiento de la célula de cáncer mamario (3).

La dosis es de 20 mg al día hasta que existan datos de actividad tumoral, durante 5 años (2).

Por al menos 30 años el tamoxifeno ha sido el estándar del tratamiento endócrino del cáncer de mama (4).

Los estudios observacionales han demostrado una ventaja global en la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama que recibieron tamoxifeno a 2 y 5 años, También es eficaz cuando se utiliza después de la quimioterapia de combinación en posmenopáusicas (3).

El tamoxifeno actúa como un antiestrógeno sobre la mama, pero tiene efecto estrogénico paradójico sobre el hueso y los lípidos. La base molecular para estas acciones en órganos blanco no es muy clara pero puede estar involucrada la expresión de proteínas reguladoras en estos tejidos. La observación que tuvo el más profundo significado clínico fue el hallazgo de que el tamoxifeno y el raloxifeno mantienen la densidad mineral ósea en ratas ooforectomizadas (7). Se demostró que las propiedades del tamoxifeno son disminuir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL e incremento del nivel de apoproteínas A1 con lo cual disminuye el riesgo de infarto agudo del miocardio; preservan la densidad mineral ósea y reducen (aunque no significativamente) el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo por sus efectos estrogénicos, existe incremento del riesgo de cáncer endometrial y eventos tromboembólicos, además de depósitos retinianos, disminución de la agudeza visual y cataratas. (3,7).

## OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es definida como una alteración esquelética sistémica que es caracterizada por baja densidad mineral ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo y por lo tanto un incremento en el riesgo de fracturas. Los sitios más comúnmente afectados por estas fracturas son el cuello femoral, radio, columna vertebral y columna lumbar. Las fracturas osteoporóticas pueden afectar drásticamente la calidad de vida (8).

**Epidemiología:** El riesgo de presentar fractura de cadera, columna o muñeca después de los 50 años de edad fué del 40% en las mujeres y de 13% en hombres.

La disminución de la masa ósea y el aumento en la fragilidad aparecen debido a un fracaso en la obtención del pico óptimo de la masa ósea, mayor pérdida por aumento en la resorción ósea y reemplazo inadecuado por disminución de la formación ósea.

La pérdida de estrógenos puede prolongar la actividad osteoclástica con la consecuente resorción excesiva del hueso, ya que los estrógenos y otros factores causan la muerte celular programada de los osteoclastos (apoptosis) (10).

Los endocrinólogos a menudo manejan pacientes en quienes la osteoporosis se ha desarrollado después del tratamiento del tumor, en un estadio avanzado de la enfermedad cuando las fracturas ya están presentes. Esto no es satisfactorio porque los mejores resultados del tratamiento pueden ser logrados en el estadio temprano de la osteoporosis(8).

## ESTEROIDES SEXUALES

Entre la cuarta y quinta décadas de la vida tanto en el hombre como en la mujer se produce una disminución de la masa ósea de 0.3 a 0.5% por año.

Después de la menopausia la pérdida ósea aumenta hasta 10 veces. La deficiencia de estrógenos resulta en un aumento de la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis lo que a su vez provoca una aceleración transitoria de la pérdida ósea debido a que la resorción ósea es más rápida que la formación y el hueso nuevo es menos denso que el antiguo (12).

Los estrógenos actúan también sobre el osteoclasto maduro promoviendo su apoptosis y la disminución de los estrógenos conduce a la prolongación de la vida media de los osteoclastos.

Además los estrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio a través del receptor de estrógenos intestinal y aumentan la conservación renal de calcio por aumento en la reabsorción tubular, lo que influye en la densidad mineral ósea como efecto extraesquelético (12).

## DENSIDAD MINERAL OSEA

La densitometría ósea es el estándar para detectar osteoporosis en los estadios tempranos, y el mejor tiempo para realizarlo es antes y al final de la terapia endocrina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha categorizado la disminución de la densidad mineral ósea mediante la desviación estándar del puntaje T (densitometría ósea de las mujeres jóvenes normales) más que la densidad ósea absoluta, esto ha logrado minimizar las diferencias de los diferentes equipos que determinan la densidad mineral ósea (12).

El score-t es la desviación estándar en relación a la masa ósea de sujetos de 30 años de edad del mismo sexo y el score-z es la desviación estándar en relación a la misma edad.

El panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud propuso que las mujeres con score-t de  $-2.5$  desviaciones estándar debajo de la media del adulto deber ser consideradas como osteoporóticas y aquellas con score-t entre  $-1.0$  y  $-2.5$  desviaciones estándar como osteopénicas (8).

La terapia endócrina adyuvante con inhibidores de la aromatasa se asoció con mas fracturas óseas, las cuales se esperarían debido a que reducen la concentración de estrógenos. La mayor desventaja de éstos inhibidores de la aromatasa es la pérdida ósea acelerada a largo plazo. Pero no existen estudios controlados a largo plazo (13).

Existen dudas acerca de si éstos efectos secundarios de los inhibidores de la aromatasa pueden ser prevenidos con el uso concomitante de bifosfonatos (9).

En un estudio aleatorizado con seguimiento medio a 18 meses se encontró mayor incidencia de osteoporosis en el grupo tratado con tamoxifeno en comparación con el grupo tratado con letrozol (11).

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

- Determinar los cambios en la densidad mineral ósea en las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que reciben tratamiento paliativo con el inhibidor de la aromatasa letrozol en comparación con el tratamiento con tamoxifeno a 6 meses de seguimiento

## **MATERIAL Y METODOS**

- Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y comparativo realizado en una sola institución, el CMN 20 de Noviembre ISSSTE en el periodo comprendido entre marzo del 2004 a agosto del 2005.
- El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de investigación del hospital.
- Se incluyeron 30 pacientes del sexo femenino, postmenopáusicas y con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama avanzado que cumplieron los criterios de inclusión, y que fueron candidatas a recibir tratamiento endocrinológico paliativo con tamoxifeno o con letrozol de acuerdo a los criterios del servicio de oncología médica del hospital. Y se dividieron en dos grupos de tratamiento.
- El primer grupo recibió tamoxifeno (Nolvadex) 20 mg cada 24 hrs durante los 6 meses del estudio o hasta que se presentaran datos de actividad tumoral.
- El segundo grupo recibió letrozol (Femara) 2.5 mg cada 24 hrs durante los 6 meses del estudio o hasta que se presentaran datos de actividad tumoral. Ambos indicados y monitorizados por el servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre.
- A las pacientes de ámbos grupos se determinó índice de masa corporal y se obtuvo información sobre antecedentes familiares de osteoporosis, edad de la menopausia, tiempo de evolución del cáncer de mama y factores de riesgo como tabaquismo, uso de glucocorticoides y diuréticos de asa.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

- Determinar los cambios en la densidad mineral ósea en las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que reciben tratamiento paliativo con el inhibidor de la aromatasas letrozol en comparación con el tratamiento con tamoxifeno a 6 meses de seguimiento

## **MATERIAL Y METODOS**

- Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y comparativo realizado en una sola institución, el CMN 20 de Noviembre ISSSTE en el periodo comprendido entre marzo del 2004 a agosto del 2005.
- El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de investigación del hospital.
- Se incluyeron 30 pacientes del sexo femenino, postmenopáusicas y con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama avanzado que cumplieron los criterios de inclusión, y que fueron candidatas a recibir tratamiento endocrinológico paliativo con tamoxifeno o con letrozol de acuerdo a los criterios del servicio de oncología médica del hospital. Y se dividieron en dos grupos de tratamiento.
- El primer grupo recibió tamoxifeno (Nolvadex) 20 mg cada 24 hrs durante los 6 meses del estudio o hasta que se presentaran datos de actividad tumoral.
- El segundo grupo recibió letrozol (Femara) 2.5 mg cada 24 hrs durante los 6 meses del estudio o hasta que se presentaran datos de actividad tumoral. Ambos indicados y monitorizados por el servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre.
- A las pacientes de ambos grupos se determinó índice de masa corporal y se obtuvo información sobre antecedentes familiares de osteoporosis, edad de la menopausia, tiempo de evolución del cáncer de mama y factores de riesgo como tabaquismo, uso de glucocorticoides y diuréticos de asa.

- A todas las pacientes incluídas se determinó la densidad mineral ósea en columna lumbar y en cadera antes del inicio de la administración del tratamiento endocrinológico (densitometría ósea basal) y posteriormente a los 6 meses del tratamiento (densitometría ósea de control).
- Al final del periodo establecido se realizó la comparación entre los resultados obtenidos de las densitometrías óseas basal y de control (6 meses) en cada grupo de tratamiento.
- Posteriormente se realizó la comparación entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses de seguimiento.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

- Análisis independiente  $\chi^2$
- Analisis multivariado ANOVA
- "T" de Student
- Prueba del signo
- Mann-Whitney

- A todas las pacientes incluidas se determinó la densidad mineral ósea en columna lumbar y en cadera antes del inicio de la administración del tratamiento endocrinológico (densitometría ósea basal) y posteriormente a los 6 meses del tratamiento (densitometría ósea de control).
- Al final del periodo establecido se realizó la comparación entre los resultados obtenidos de las densitometrías óseas basal y de control (6 meses) en cada grupo de tratamiento.
- Posteriormente se realizó la comparación entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses de seguimiento.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

- Análisis independiente  $\chi^2$
- Analisis multivariado ANOVA
- "T" de Student
- Prueba del signo
- Mann-Whitney

## RESULTADOS

Un total de 31 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado fueron incluidas en este estudio entre marzo del 2004 y agosto del 2005. Una paciente del grupo de tratamiento de tamoxifeno fue excluida por presentar datos de actividad tumoral y por lo tanto suspensión del tratamiento endocrinológico.

De las 30 pacientes incluidas, 15 recibieron terapia endócrina con tamoxifeno y 15 recibieron letrozol.

Las características basales de las pacientes en los 2 grupos de tratamiento fueron similares (Tabla 1).

La mayoría de las pacientes incluidas fueron de la sexta y séptima décadas de la vida (83.3%).

Al inicio del estudio la densidad mineral ósea media en la columna fue similar en ambos grupos de tratamiento, en rango de osteopenia de acuerdo a la asignación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo en la cadera el rango se encontraba en osteopenia en el grupo de tamoxifeno y normal para el grupo de letrozol, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. ( $p= 0.58$ ). (Tabla 1).

A nivel de columna lumbar en el grupo de tratamiento con tamoxifeno se observó un aumento en la densidad mineral ósea (tanto en  $gr/cm^2$ , como en desviaciones estándar del score-t) que estadísticamente no fue significativo ( $p= 0.09$  y  $0.07$  respectivamente) a los 6 meses de seguimiento. (Tabla 2).

En cambio a nivel de cadera en el grupo de tratamiento con tamoxifeno si se observó un aumento en la densidad mineral ósea (tanto en  $gr/cm^2$ , como en desviaciones estándar del score-t) estadísticamente significativo ( $p = 0.009$  y  $0.02$  respectivamente) a los 6 meses de seguimiento. (Tabla 2).

En el grupo de tratamiento con letrozol a nivel de columna lumbar se observó una disminución en la densidad mineral ósea en  $gr/cm^2$  y en desviaciones estándar del score-t que estadísticamente no fue significativa ( $p= 0.11$  y  $0.121$  respectivamente) a los 6 meses de seguimiento. (Tabla 3).

Sin embargo a nivel de cadera en el mismo grupo de tratamiento si se observó una disminución de la densidad mineral ósea estadísticamente significativa con base en desviaciones estándar del score-t ( $p= 0.009$ ) a los 6 meses de seguimiento; a diferencia de la densidad mineral ósea en el mismo sitio anatómico pero expresada en  $gr/cm^2$ , donde no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.422$ ) a los 6 meses de seguimiento. (Tabla 3).

Al comparar la densidad mineral ósea media entre los dos grupos de tratamiento obtenida a los 6 meses del estudio, a nivel de columna lumbar no se observaron cambios estadísticamente significativos ni en  $gr/cm^2$  ( $p=0.950$ ), ni en desviaciones estándar del score-t ( $p= 0.959$ ). (Tabla 4).

**Tabla 1. Características basales de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado entre los dos grupos de tratamiento (n =30).**

CARACTERÍSTICAS	TAMOXIFENO (n= 15)	LETROZOL (n= 15)	Valor de p
Edad, media (SD)	59.1 (9.6)	63 (11.8)	0.46
Grupos de edad:			
a) 50-59 años	10 (66.7)	6 (40)	0.26
b) 60-69 años	3 (20)	6 (49)	
c) 70-79 años	1 (6.7)	0 (0)	
d) 80-89 años	1 (6.7)	3 (20)	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.06 (3.77)	26.4 (3.56)	0.83
Evolución del cáncer de mama	2.8 (1.08)	2.26 (1.28)	0.53
Antecedente familiar de Osteoporosis:			
a) No	9 (60)	10 (60)	1.0
b) Si	6 (40)	5 (40)	
Menopausia	8.2 (9.5)	11.9 (10.7)	0.64
DMO columna t-score	-1.78 (1.28)	-1.66 (1.25)	0.93
DMO columna gr/cm <sup>2</sup>	0.853 (0.140)	0.864 (0.139)	0.97
DMO cadera t-score	-1.104 (1.02)	-0.807 (1.19)	0.58
DMO cadera gr/cm <sup>2</sup>	0.808 (0.128)	0.854 (0.160)	0.41

DMO: Densitometría ósea.

Tampoco se observaron cambios estadísticamente significativos al comparar la densidad mineral ósea media en la cadera a los 6 meses del estudio entre el grupo de tratamiento de tamoxifeno contra el de letrozol ni en gr/cm<sup>2</sup> (p= 0.950), ni en desviaciones estándar del score-t (p= 0.942). (Tabla 4). Ver figuras 1,2,3,4.

**Tabla 2: Densidad mineral ósea media basal y a los 6 meses del estudio en el grupo de tratamiento con tamoxifeno.**

Variabes	DMO basal	DMO 6 meses	Valor de p
Columna DE del score-t	-1.786	-1.68	0.07
Columna gr/cm <sup>2</sup>	0.853	0.860	0.09
Cadera DE del score-t	-1.04	-0.92	0.02*
Cadera gr/cm <sup>2</sup>	0.808	0.846	0.009*

DE: Desviación estándar. DMO: Densitometría ósea.

**Tabla 3: Densidad mineral ósea media basal y a los 6 meses del estudio en el grupo de tratamiento con letrozol.**

Variables	DMO basal	DMO 6 meses	Valor de p
Columna DE del score-t	-1.66	-1.68	0.121
Columna gr/cm <sup>2</sup>	0.864	0.849	0.11
Cadera DE del score-t	-0.80	-0.92	0.009*
Cadera gr/cm <sup>2</sup>	0.854	0.854	0.422

DE: Desviación estándar. DMO: Densitometría ósea

**Tabla 4: Densidad mineral ósea media obtenida a los 6 meses por cada grupo de tratamiento**

Variables	DMO Tamoxifeno	DMO Letrozol	Valor de p
Columna DE del score-t	-1.76	-1.68	0.959
Columna gr/cm <sup>2</sup>	0.860	0.849	0.95
Cadera DE del score-t	-0.927	-0.90	0.942
Cadera gr/cm <sup>2</sup>	0.854	0.847	0.952

DE: Desviación estándar. DMO: Densitometría ósea.

**Tabla 5: Cambios en la densidad mineral ósea a los 6 meses del estudio con respecto a la basal del grupo de tratamiento con tamoxifeno comparado con el**

Variables	DMO Tamoxifeno	DMO Letrozol	Valor de p
Columna DE del score-t	+ 1.80(0.10)	-1.9(0.10)	0.004*
Columna gr/cm <sup>2</sup>	+ 0.216(0.007)	- 0.331(0.015)	0.004*
Cadera DE del score-t	+ 2.1(0.14)	-1.8(0.12)	0.0002*
Cadera gr/cm <sup>2</sup>	+ 0.529(0.038)	- 0.027(0.0002)	0.004*

grupo de letrozol.

DE: Desviación estándar. DMO: Densitometría ósea.

Sin embargo al comparar los cambios ocurridos en la densidad mineral ósea de control a los 6 meses del estudio en comparación con la basal, y realizando la comparación entre las pacientes tratadas con tamoxifeno contra las de tratamiento con letrozol, se observó un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar en el grupo tratado con tamoxifeno (cambios a los 6 meses) en desviaciones estándar del score-t en comparación con una disminución en el grupo tratado con letrozol que estadísticamente fue significativa ( $p= 0.004$ ). Así como también se observó una diferencia estadísticamente significativa en la densidad ósea expresada en  $gr/cm^2$  de cambio óseo ( $p= 0.004$ ) en ese sitio anatómico. (Tabla 5).

También se observó un aumento en la densidad ósea a 6 meses del estudio con respecto a la basal en el grupo de tamoxifeno comparado con una disminución en el grupo tratado con letrozol en ese periodo de tiempo que fue estadísticamente significativo a nivel de la cadera en desviaciones estándar del score-t ( $p= 0.0002$ ), y también expresada en  $gr/cm^2$  ( $p= 0.004$ ). (Tabla 5).

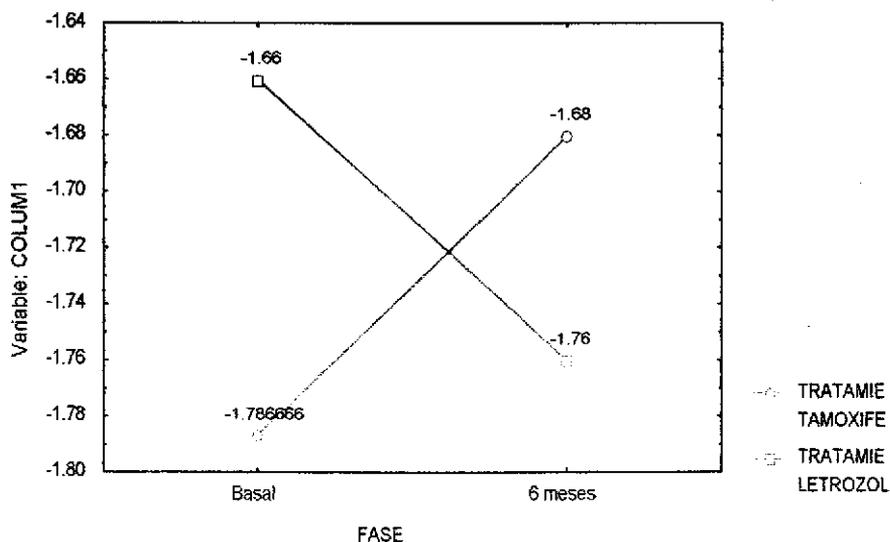


Figura 1: Densidad mineral ósea media basal y de control (6 meses) en los dos grupos de tratamiento expresada en desviaciones estándar a nivel de columna lumbar.

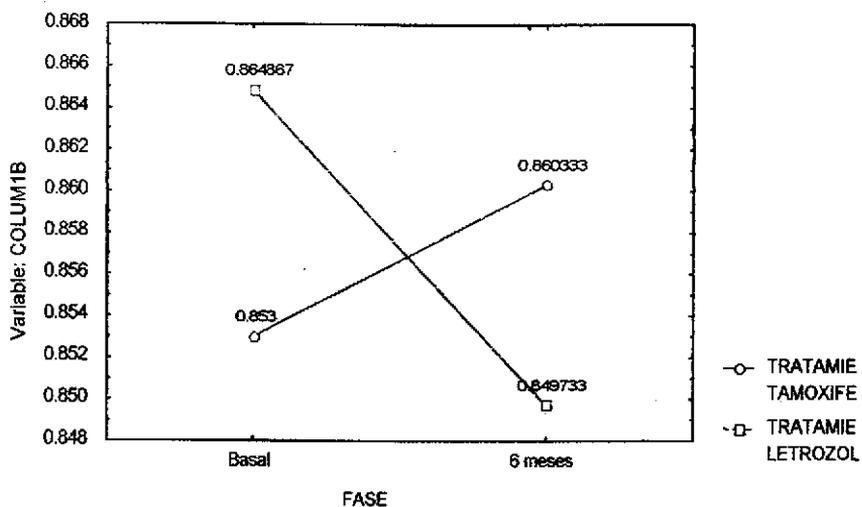


Figura 2: Densidad mineral ósea media basal y de control (6 meses) en los 2 grupos de tratamiento expresada en  $gr/cm^2$  a nivel de columna lumbar.

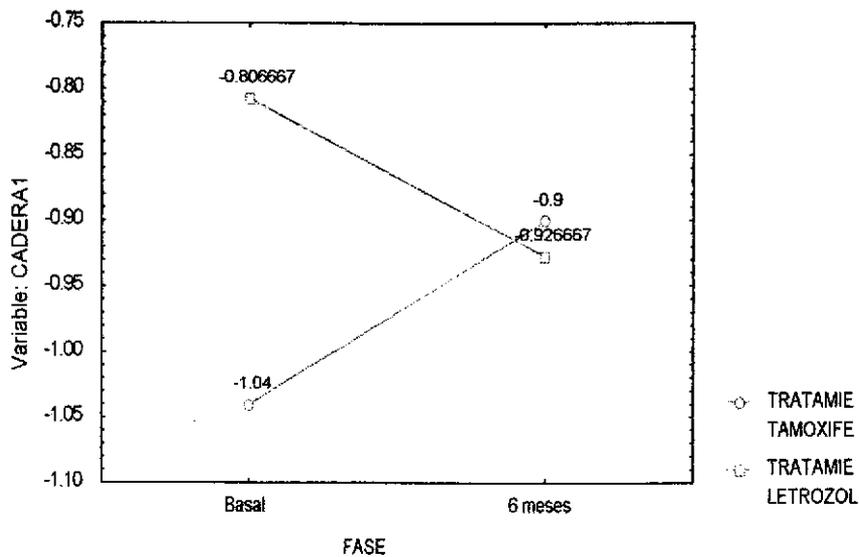


Figura 3: Densidad mineral ósea media basal y de control (6 meses) en los dos grupos de tratamiento expresada en desviaciones estándar del score-t a nivel de la cadera.

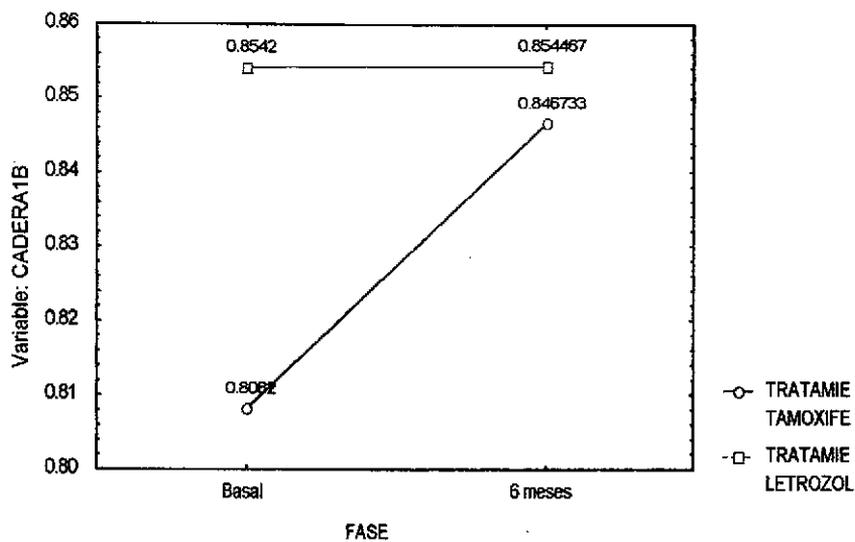


Figura 4: Densidad mineral ósea media basal y de control (6 meses) en los dos grupos de tratamiento expresada en  $gr/cm^2$  a nivel de la cadera.

## DISCUSIONES

A la fecha no existen estudios controlados que hayan evaluado los cambios en la densidad mineral ósea en pacientes que reciben tratamiento endócrino en forma paliativa para cáncer de mama avanzado.

Este es un estudio a corto plazo que demuestra claramente la disminución en la densidad mineral ósea en las pacientes que reciben terapia endócrina con el inhibidor de la aromatasa letrozol en comparación con el incremento en la misma en las pacientes tratadas con tamoxifeno, ámbos estadísticamente significativos a nivel de la cadera a los 6 meses de seguimiento (tablas 2 y 3)

Estos resultados son esperados debido al mecanismo de acción del inhibidor de la aromatasa letrozol, al disminuir en forma importante el nivel plasmático de estrógenos, lo que altera el equilibrio entre la formación y resorción ósea con el predominio de esta última lo que resulta en la pérdida de la masa ósea y el desarrollo de osteoporosis y fracturas. A diferencia del tamoxifeno que actúa bloqueando los receptores de estrógenos a nivel de la mama pero con un efecto paradójico a nivel del hueso favoreciendo la apoptosis de los osteoclastos, lo que resulta en mantenimiento o incluso en incremento (como lo demuestra este estudio) de la densidad mineral ósea.

Aunque los resultados estadísticamente no fueron significativos al comparar la densidad mineral ósea media de cada grupo de tratamiento obtenida a los 6 meses de seguimiento del estudio, lo cual es atribuido a la mejor calidad ósea al inicio del estudio de las pacientes que recibieron el inhibidor de la aromatasa letrozol, las cuales a pesar de que sí presentaron mayor pérdida de la densidad mineral ósea, en la densitometría de control permanecieron con mejor nivel de calidad del hueso que las pacientes tratadas con tamoxifeno al final del estudio (figuras 1 a 4).

Sin embargo cuando se comparó el cambio observado en cada uno de los grupos de tratamiento (tamoxifeno y letrozol) en la densidad mineral ósea a los 6 meses de seguimiento del estudio, el incremento en la densitometría ósea observado en el grupo tratado con tamoxifeno si fue estadísticamente significativo en comparación con la pérdida de la densidad ósea en el grupo tratado con letrozol en las 4 variables evaluadas del estudio (tabla 5).

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio muestran claramente el impacto del tratamiento con el inhibidor de la aromatasa letrozol en la disminución de la densidad mineral ósea en forma significativa a un seguimiento medio de 6 meses, en comparación con el aumento en la densidad ósea significativa atribuido al tamoxifeno en el mismo periodo de tiempo.

Este impacto se observó en forma significativa a nivel de la densidad ósea en la cadera tanto en el grupo tratado con tamoxifeno, el cual presentó incremento de la densidad ósea y en el grupo tratado con letrozol, que presentó disminución de la misma durante el seguimiento (tablas 2 y 3).

Debido a que los estudios han demostrado la eficacia superior del letrozol comparado con el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas al disminuir las tasas de recurrencia, los resultados de éste estudio justifican una mayor investigación a largo plazo, ya que el tratamiento endocrinológico paliativo con los inhibidores de la aromatasa se prolonga por 5 años en promedio, lo cual puede resultar en una pérdida ósea importante que condicione desarrollo de osteoporosis y fracturas, que empeorarían el pronóstico y la mortalidad en este grupo de pacientes.

Aunque no se ha evaluado en estudio controlados el tratamiento temprano para mejorar la densidad mineral ósea al mismo tiempo que se administra el tratamiento endócrino en el cáncer de mama avanzado, los resultados obtenidos en éste estudio a corto plazo justifican el uso concomitante de terapia farmacológica para prevenir o mejorar la densidad mineral ósea en las pacientes con cáncer de mama que recibirán tratamiento con inhibidores de la aromatasa por tiempo prolongado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) De Vita V. Cáncer, Principles and practice of oncology 6th edition 2001: 1699-1704 y 1651-1652.
- 2) Novartis pharma AG. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edición 49. 2000:780-781, 1373-1374
- 3) Chabner, Bruce. Fármacos antineoplásicos. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman and Gildman. 2003; (2):1355-1356.
- 4) Ian E. Smith. New drugs for breast cancer. Lancet 2002(360): 790-792.
- 5) Kamon J. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozol followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozol for postmenopausal advanced breast cancer. Annals of oncology 2003(14): 1629-1633.
- 6) Keating, Gillian M. Letrozol: An update review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. American Journal of cancer 2002(15): 351-371.
- 7) O'Regan, Ruth M. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: Selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. Lancet oncology, 2002(13) 4
- 8) Pfeilschifter, Johannes. Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management. Journal of clinical oncology, 2002(18): 1570-1593.
- 9) Ravdin, Peter. Aromatasa inhibitors for the endocrine adyuvante treatment of breast cancer. Journal of clinical oncology, 2002: 1-2.
- 10) Raisz, Lawrence. Enfermedad ósea metabólica. Tratado de Endocrinología Williams, 2004:1491-1500.
- 11) Mouridsen, Henning. Aromatasa Inhibitors: Treatment of Advanced Breast Cancer. Juornal of Clinical Oncology 2001; 19(9):4000.
- 12) Reza, Alfredo. Osteoporosis, posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición 2004; 12(3): 30-31, 137-138.
- 13) Panasci, Lawrence. Aromatase inhibitors: Treatment of advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(9):3999-4000.