

Inhibidores de la aromatasa: ¿pueden mejorar el crecimiento esquelético?

LAURA AUDÍ PARERA

Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Institut de Recerca. CIBER de Enfermedades Raras. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Conseguir un incremento en la talla final en niños con diversos trastornos cuya evolución espontánea conlleva una merma de la talla diana o una talla patológica constituye uno de los retos de la endocrinología pediátrica. A este desafío, el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) contribuye ocupando el campo más extenso en cuanto a indicaciones y número de pacientes. Sin embargo y además, nuevos avances en el conocimiento de la fisiopatología del crecimiento han aportado otros tratamientos alternativos o complementarios en situaciones muy delimitadas, y uno de los más sorprendentes es sin duda el tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA).

Los antecedentes remontan a 1994-1995, cuando se describió el primer y por ahora único paciente varón con resistencia completa a la acción de los estrógenos por ser portador en homocigosis de una mutación en el gen del receptor de estradiol (ER α) y los primeros pacientes de ambos sexos portadores de mutaciones (CYP19A1) en el gen codificador de la enzima aromatasa, que transforma la testosterona (T) en estradiol (E₂) y la androstendiona (Δ_4) en estrona (E₁). El análisis minucioso del fenotipo espontáneo de estos pacientes (talla alta pospuberal, crecimiento esquelético interrumpido por falta de osificación de los cartílagos de crecimiento y osteoporosis), de la respuesta al tratamiento con E₂ en los pacientes con déficit de aromatasa en edad puberal y pospuberal (brote de crecimiento seguido de desaparición del cartílago de crecimiento)¹⁻⁴, el estudio de los fenotipos de los modelos animales correspondientes (ratones *knockout* para ER y/o para CYP19A1) y estudios *in vitro* en cartílago de cre-

cimiento y condrocitos cultivados^{5,6} permitieron describir las acciones del E₂ y su receptor sobre el crecimiento longitudinal del esqueleto⁷.

En resumen, concentraciones bajas aunque en aumento de E₂ son necesarias en ambos sexos para el inicio del brote de crecimiento puberal (probablemente tanto por su acción directa sobre los condrocitos del cartílago de crecimiento como por su acción estimuladora de la secreción de somatotropina), pero con el aumento progresivo en ambos sexos de las concentraciones de esteroides sexuales (E₂ directamente en las niñas y T que se transforma en E₂ por la acción de la aromatasa en los niños), las concentraciones más elevadas de E₂ inhiben la proliferación de los condrocitos y estimulan su diferenciación, que conlleva mayor síntesis de fosfatasa alcalina, que activa la mineralización de la matriz intercelular y, por lo tanto, la progresiva osificación de la placa epifisaria y la detención del crecimiento. Como consecuencia de estos conocimientos, se comenzó a plantear el uso de inhibidores de la síntesis de E₂ para inhibir la última fase de la maduración del cartílago de crecimiento y así prolongar el crecimiento longitudinal. Los IA sólo habían sido utilizados hasta entonces para el tratamiento del cáncer de mama^{8,9} y de forma muy limitada en el tratamiento de la pubertad precoz en niñas con síndrome de McCune-Albright, en la pubertad precoz familiar de los varones (testotoxicosis) y en la ginecomastia puberal masculina.

En el tratamiento de la pubertad precoz femenina por síndrome de McCune-Albright, los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico internacional recientemente comunicados son negativos en cuanto a mejoría en la evolución de la velocidad de crecimiento, el avance de maduración ósea y la frecuencia de sangrado vaginal¹⁰, por lo que este tratamiento no parece recomendable para ese síndrome en mujeres¹¹.

Los primeros resultados comunicados de tratamiento de la pubertad precoz masculina familiar (debida a mutaciones activadoras del gen del receptor de la gonadotropina LH/CG) habían combinado un antiandrógeno con un IA de primera generación (testolactona) y no habían sido muy prometedores; sin embargo, debido a

Correspondencia: Dra. L. Audí Parera.
Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Institut de Recerca. CIBER de Enfermedades Raras. Hospital Vall
d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

Manuscrito recibido el 11-11-2008 y aceptado para su publicación el 3-4-2009.

la extrema rareza de este síndrome, ha sido difícil realizar ensayos con un número significativo de pacientes y actualmente está en marcha un estudio prospectivo multicéntrico internacional sobre seguridad y eficacia de la combinación del antiandrógeno bicalutamida y el IA anastrozol¹¹.

Los resultados comunicados sobre tratamiento de la ginecomastia puberal masculina con IA de primera generación no fueron positivos; sin embargo, parecen necesarios ensayos clínicos con IA de tercera generación que comporten un inicio precoz de la terapia y una adecuada monitorización de las concentraciones de E₂ con ensayos suficientemente sensibles; a la espera de resultados científicamente contrastados, de momento la indicación parece adecuada¹¹. Las ginecomastias familiares secundarias a tumores de células de Sertoli en el síndrome de Peutz-Jeghers y las mutaciones activadoras de la aromatasa son muy poco frecuentes, y la escasa experiencia parece demostrar que podrían responder favorablemente al tratamiento con IA.

Si los IA fueron propuestos y se utilizan en el tratamiento de la ginecomastia puberal masculina y en diversos síndromes familiares de ginecomastia prepuberal, el desafío fue proponerlos para prolongar y mejorar el crecimiento puberal en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)¹² y para varones en varios trastornos como la talla baja idiopática y el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad. Los primeros ensayos utilizaron IA de segunda generación como la testolactona, que ha sido sustituida por los de tercera generación como anastrozol y letrozol. Se han realizado diversos ensayos clínicos, cuyos resultados publicados demuestran efectos significativos en la mejora de los parámetros de crecimiento.

En pacientes con HSC, sigue en marcha en Estados Unidos el ensayo clínico que compara una pauta de tratamiento tradicional (hidrocortisona a 13 mg/m² y fludrocortisona) con una menor dosis de hidrocortisona (8 mg/m²) y adición de un IA (se comenzó con testolactona, que se sustituyó por letrozol en 2004). Hasta que los resultados no hayan sido analizados y publicados, este tratamiento debe ser considerado experimental¹¹.

En los niños deficitarios de somatotropina (GH) y tratados con GH pero con mal pronóstico de talla final por inicio tardío del tratamiento, se ha demostrado eficaz a corto plazo¹³, aunque otros resultados no habían sido positivos¹⁴. El ensayo realizado en Finlandia en niños con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad comenzó demostrando que en los tratados con T y letrozol había mejorado la predicción de talla final en 5,1 cm frente a los tratados con T y placebo durante 18 meses¹⁵, y ha concluido recientemente demostrando que en ellos la talla casi final ha mejorado en 0,6 puntuaciones estándar (SDS)¹⁶. De forma similar, otro ensayo clínico ha demostrado que 2 años de tratamiento con letrozol en niños con talla baja idiopá-

tica permite mejorar la predicción de talla en 0,9 SDS¹⁷. Estos ensayos han demostrado que, durante el tratamiento, no se han modificado la velocidad de crecimiento ni los parámetros de masa ósea¹⁴, de composición corporal^{17,18} y de sensibilidad a la insulina¹⁹ (probablemente por el aumento concomitante de andrógenos circulantes), aunque ha empeorado el perfil lipídico por disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹⁹. Mauras et al²⁰ han comunicado recientemente los resultados a 24 y 36 meses del ensayo clínico de tratamiento de pacientes varones con deficiencia de GH durante la adolescencia con GH sola o adicionada de anastrozol; han hallado que en los pacientes que recibieron tratamiento adicional con IA mejora la predicción de talla en 6,7 ± 1,4 cm a los 3 años de tratamiento y el desarrollo de la pubertad es normal. Sin embargo, se deberá esperar a los resultados a talla final y su seguimiento para poder valorar adecuadamente la eficacia y la seguridad de este tratamiento.

Todos estos resultados han demostrado una vez más el papel de la síntesis y de la acción de los estrógenos sobre el cartílago de crecimiento durante la pubertad. El efecto beneficioso en cuanto a incremento en la predicción de talla final y en la talla final probablemente sea al menos similar al que se obtiene con la combinación de GH y análogos de la gonadotropina, aunque con menor tiempo de tratamiento y evitando el efecto negativo que la supresión del desarrollo gonadal tiene en múltiples parámetros; el mecanismo sería la disminución del avance de la maduración ósea (disminución de la calcificación del cartílago de crecimiento) frente al mantenimiento de la velocidad de crecimiento. Sin embargo, aunque no se han demostrado efectos secundarios adversos, parece necesario limitar este tratamiento a ensayos clínicos controlados hasta conseguir demostrar su seguridad a largo plazo, así como promocionar ensayos que incluyan un número de pacientes mayor^{11,21,22}. En España se está tratando con IA a algunos pacientes como medicación de uso compasivo. Los efectos inmediatos del tratamiento en el eje hipotálamohipofisotesticular (HHT) consisten en una disminución de las concentraciones circulantes de E₂ y un aumento concomitante de gonadotropinas y T. Por ello este tratamiento produce una paradoja consistente en que se acelera o aumenta la secreción del eje HHT y, por lo tanto, los efectos derivados de las acciones androgénicas, pero se frenan las acciones estrogénicas. La seguridad a largo plazo deberá analizar principalmente las funciones testiculares, tanto de secreción de andrógenos como de espermatogénesis y, por supuesto, la incidencia de malignizaciones, pero también la evolución de la masa ósea y del metabolismo glucolipídico.

¿Qué podemos concluir en el momento actual sobre la aplicabilidad de los IA para mejorar el crecimiento esquelético? Lo que parece más claro es:

– Podrán ser aplicables casi sólo a los varones (a menos que se incluya también a las niñas con HSC, inicio tardío del tratamiento hormonal sustitutivo o mal control/cumplimiento de éste), ya que en ellos no frenará el desarrollo puberal.

– Quedarán reservados para las edades peripuberales en niños con mal pronóstico de talla final por no haberse aplicado terapias previas (GH en las deficiencias de hormonas del crecimiento y en la talla baja idiopática e hidrocortisona en la HSC) y en los que no es conveniente retardar el desarrollo puberal.

– Deberán incluirse en protocolos controlados hasta que no hayan concluido los ensayos clínicos que están actualmente en curso, ya que los efectos multisistémicos de los estrógenos en ambos sexos obligan a descartar la posibilidad de efectos nocivos del déficit de E_2 , aunque éste haya sido transitorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bulun SE. Clinical review 78: Aromatase deficiency in women and men: would you have predicted the phenotypes? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:867-71.
2. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur J Endocrinol.* 1999;140:111-29.
3. Grumbach M, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4677-94.
4. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Spaggiari A, Carani C. Congenital estrogen deficiency in men: a new syndrome with different phenotypes; clinical and therapeutic implications in men. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;31:19-28.
5. Chagin AS, Säwendahl L. Oestrogen receptors and linear bone growth. *Acta Paediatr.* 2007;96:1275-9.
6. Chagin AS, Säwendahl L. Estrogens and growth: review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4:329-34.
7. Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update.* 2001;7:303-13.
8. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:7-17.
9. Weinshilboum R. Pharmacogenomics of endocrine therapy in breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2008;630:220-31.
10. Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2751-4.
11. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics.* 2008;121:e975-83.
12. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1114-20.
13. Zhou P, Shah B, Prasad K, David R. Letrozole significantly improves growth potential in a pubertal boy with growth hormone deficiency. *Pediatrics.* 2005;115:e245-8.
14. Mauras N, Welch S, Rini A, Klein KO. An open label 12-month pilot trial on the effects of the aromatase inhibitor anastrozole in growth hormone (GH)-treated GH deficient adolescent boys. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:1597-606.
15. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1743-8.
16. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol.* 2006;64:510-3.
17. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6396-402.
18. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2370-7.
19. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:453-60.
20. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:823-31.
21. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-7.
22. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:57-63.