

Uso de tamoxifeno para mejorar la estatura potencial en varones puberales de estatura baja

Nerissa C. Kreher, MD, Erica A. Eugster, MD y R.R. Shankar, MD

Efectuamos una revisión retrospectiva de los gráficos de 7 varones puberales tratados con tamoxifeno para determinar los efectos de este tratamiento sobre la maduración ósea y la estatura adulta predecible. El tamoxifeno disminuyó significativamente la tasa de maduración ósea y aumentó la estatura adulta predecible sin producir efectos negativos sobre la maduración sexual. En la actualidad se requiere una evaluación adicional de este tratamiento para determinar si el aumento de la estatura predecible del adulto se plasma en un incremento clínicamente significativo de la estatura final del adulto.

En los niños con una estatura baja significativa un objetivo importante es la preservación del potencial de crecimiento. Esto es particularmente verdad para los adolescentes que se presentan de forma tardía en la clínica de endocrinología pediátrica, y que, en el momento en que se considera una intervención farmacológica, se encuentran bien entrada la pubertad.

Históricamente, en pacientes puberales, tanto con un déficit de hormona del crecimiento como sin él, se han administrado análogos de acción prolongada de la hormona liberadora de gonadotropinas como medio de retrasar la fusión epifisaria y aumentar la estatura adulta¹. No obstante, los nuevos descubrimientos que destacan la importancia de los estrógenos como mediadores del cierre de las epífisis han dado lugar a la evaluación de nuevos tratamientos alternativos, cuyo objetivo es reducir la síntesis de estrógenos o inhibir sus efectos. Dichos tratamientos han incluido los antiestrógenos en forma de inhibidores de la aromatasa y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE), caso del tamoxifeno. En el presente estudio, evaluamos retrospectiva-

mente el efecto de este fármaco sobre la tasa de maduración ósea y la estatura predecible adulta (EPA) en varones puberales con un potencial de crecimiento limitado. Hasta lo que sabemos, en la actualidad no se han publicado estudios sobre el uso de tamoxifeno para esta finalidad.

MÉTODOS

Mediante una búsqueda en la base de datos de transcripción se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los gráficos de varones puberales tratados con tamoxifeno. Los criterios de inclusión fueron pacientes varones con un volumen testicular ≥ 4 ml en el momento de iniciar el tratamiento. También fue un criterio de inclusión la disponibilidad de radiografías de la edad ósea para calcular la tasa de maduración esquelética, definida como el cambio de la edad ósea (Δ EO) dividido por el cambio de la edad cronológica (Δ EC). Usando los estándares de Greulich y Pyle², dos endocrinólogos pediátricos, que desconocían la edad de los pacientes o el estado del tratamiento, leyeron independientemente las radiografías de la edad ósea. Si la lectura se encontró entre dos estándares se usó la media de ambos. Después, se promediaron estas interpretaciones con las de los médicos responsables, calculándose la estatura adulta predecible con el método de Bayley-Pinneau³. Puesto que la utilización de tamoxifeno era una indicación no autorizada, la dosis elegida se basó en los estudios previos efectuados en pacientes pediátricos⁴ y en las preferencias de los médicos individuales. En general, los pacientes iniciaron el tratamiento con tamoxifeno si su estatura adulta predecible era inferior a la estatura media de los padres o se suscitó una preocupación relativa a una pérdida del potencial de estatura debido al estado o al ritmo de la pubertad.

La revisión retrospectiva de los gráficos fue aprobada por los Institutional Review Boards de la Indiana University y el Saint Joseph Regional Medical Center-South Bend Campus.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando el programa estadístico Statview para ordenadores MacIntosh (Abacus Software, Inc.). La Δ EO/ Δ EC y la EPA se compararon antes y durante el tratamiento con tamoxifeno usando la prueba de la t de Student para datos emparejados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Para la inclusión en el estudio, se identificaron 7 varones, 6 de los cuales recibían concurrentemente tratamiento con hormona del crecimiento. Al iniciar el tratamiento con tamoxifeno, la edad media era de 14 años y 11 meses y la puntuación de la desviación estándar de

Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana. EE.UU.

Conflictos de interés: ninguno.

Correspondencia: Nerissa C. Kreher. Pediatric Endocrinology, Riley Hospital for Children, Room 5960, 702 Barnhill Drive, Indianapolis, IN 46202.

Correo electrónico: nkreher@inui.edu

TABLA 1. Características de los pacientes

Individuo	Diagnóstico	Edad en el momento de inicio de tamoxifeno	Duración del tratamiento	Dosis máxima de tamoxifeno
1	EBI	15 años y 8 meses	24 meses	15 mg 2 veces al día
2	DGH	14 años y 7 meses	20 meses	10 mg 2 veces al día
3	EBI	14 años y 5 meses	38 meses	10 mg 2 veces al día
4	RCCP	15 años y 2 meses	12 meses	10 mg 2 veces al día
5	DNSGH	14 años y 3 meses	6 meses	20 mg 2 veces al día
6	DGH	13 años y 10 meses	32 meses	10 mg 2 veces al día
7	EBI	16 años y 4 meses	48 meses	15 mg 2 veces al día

TABLA 2. Resultados

Paciente	Estatura media de los padres (PDE)	Estatura (PDE) al inicio tamoxifeno	Estatura (PDE) última evaluación	EPA (PDE) antes tamoxifeno	EPA (PDE) en la última evaluación	VT antes del tamoxifeno (ml)	VT última evaluación (ml)	Edad ósea en la última evaluación (años)
1	0,36	-2,34	-1,30	0,97	1,41	6-8	20	13,75
2	1,19	-1,32	-0,12	-0,23	1,01	8	20-25	15,25
3	1,10	-3,11	-2,89	-2,87	-1,86	5	15	14,25
4	0,93	-1,01	-0,67	0,65	0,94	10	20	14
5	Adoptado	-1,95	-1,28	-3,61	-0,80	8-10	15	14
6	0,78	-3,30	-2,8	-1,79	-1,66	4-6	25	14,5
7	-0,03	-2,84	-1,17	-0,68	0,69	8-10	25	14

la estatura media era de $-2,27$. La duración media del tratamiento fue de 26 meses (rango, 6-48) (tabla 1).

El tratamiento con tamoxifeno (10-20 mg 2 veces al día) redujo significativamente la tasa de maduración ósea, que disminuyó desde $1,1 \pm 0,19$ antes del tratamiento hasta $0,44 \pm 0,13$ durante éste ($p = 0,038$). Además, la estatura predecible media adulta aumentó desde $167,74 \pm 4,62$ cm en el período basal hasta $177,06 \pm 4,09$ cm durante el tratamiento ($p = 0,01$). En la figura 1 se ilustran estos resultados y en la tabla 2 se exponen los resultados de los pacientes.

Durante el tratamiento con tamoxifeno, la velocidad media de crecimiento fue de $6,6 \pm 1,3$ cm/año. Todos los pacientes manifestaron una progresión normal del desarrollo sexual secundario. Antes de iniciar el tratamiento, el volumen testicular medio era de 8 ml, mientras que en la última exploración física fue de 20 ml. En la última evaluación, el vello púbico correspondió como promedio al estadio IV de Tanner.

En 6 de los 7 pacientes se efectuó un seguimiento sistemático de la concentración de transaminasas hepáticas. En todos los casos los valores de ALT, AST y GGT siguieron encontrándose dentro de la normalidad. No se pusieron de relieve efectos adversos del tratamiento. Tras su inicio, un paciente refirió visión borrosa, por lo que se suspendió el tratamiento; el examen oftalmológico no reveló anomalías y después de reiniciar el tamoxifeno el paciente no presentó recidivas de síntomas visuales.

DISCUSIÓN

Las descripciones fenotípicas de las mutaciones humanas del receptor estrogénico y el gen de la aromatasa han aumentado nuestros conocimientos sobre el papel de los estrógenos en la maduración y el cierre definitivo de los cartílagos de crecimiento tanto en varones como en mujeres^{5,6}.

Esto ha dado lugar a la iniciativa de destinar específicamente a los estrógenos la estrategia terapéutica para

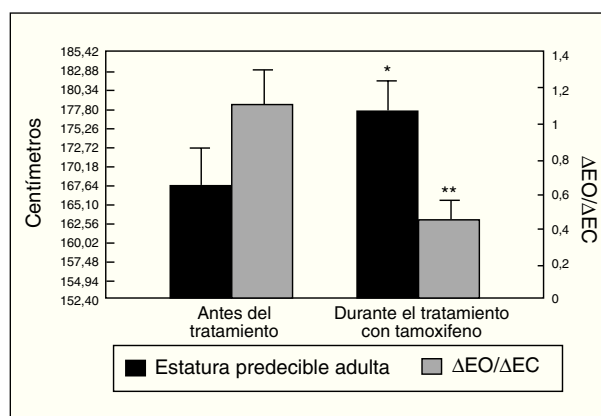


Fig. 1. Comparación de la EPA y $\Delta EO/\Delta EC$ antes y durante el tratamiento con tamoxifeno. Se demostraron un aumento significativo de la EPA (*) y una disminución significativa de $\Delta EO/\Delta EC$ (**).

pacientes con un potencial de estatura limitado. Los inhibidores de la aromatasa bloquean la conversión de andrógenos en estrógenos, y los MSRE poseen un mecanismo de acción diferente pero, en último término, dan lugar al mismo efecto porque reducen la exposición tisular a los estrógenos. Se ha documentado que un inhibidor de la aromatasa, el letrozol, disminuyó la tasa de maduración ósea y aumentó la estatura predecible adulta en varones con retraso constitucional de la pubertad⁷. El tamoxifeno se ha usado en niñas con síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz con una disminución significativa de la maduración ósea⁴. No obstante, no se ha documentado el uso de tamoxifeno u otros MSRE en varones.

A pesar de que el uso de tamoxifeno sólo está aprobado para niños con síndrome de McCune-Albright, se ha utilizado en numerosos procesos de la infancia, inclui-

dos los fibromas nasofaríngeos⁸, la ginecomastia puberal^{9,10} y diversos tumores, incluidos los gliomas¹¹. En estas poblaciones los efectos adversos han sido excepcionales y el tamoxifeno parece caracterizarse por un excelente perfil de tolerabilidad global.

En los pacientes del presente estudio la razón del tratamiento se basó en la preocupación de que la progresión puberal incesante diera lugar a un deterioro del potencial de estatura por debajo del objetivo genético (estatura media de los padres). La administración oral y la capacidad de permitir que la pubertad continúe en el momento fisiológico apropiado hacen que el tamoxifeno sea una opción atractiva para retrasar la maduración esquelética y preservar el potencial de la estatura.

Es importante reconocer que, en el presente estudio, 6 de los pacientes también recibían tratamiento con hormona del crecimiento, aunque la velocidad media de crecimiento era baja para los varones puberales. Desconocemos si el tamoxifeno atenuó la tasa de crecimiento de los pacientes o si, durante la pubertad, el tamoxifeno sólo afectaría a la velocidad de crecimiento. Puesto que ninguno de los pacientes ha alcanzado la estatura adulta final es imposible saber si el incremento de la estatura predecible adulta se plasmará en un aumento clínicamente significativo de la estatura final. También es difícil determinar los efectos del tratamiento exclusivo con hormona del crecimiento sobre el incremento de la EPA. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, el período de tiempo en que los pacientes recibieron tamoxifeno u hormona del crecimiento sola es variable, lo que hace que el análisis específico del efecto puro del tamoxifeno sobre la EPA sea difícil de evaluar. Sin embargo, no es predecible que el tratamiento exclusivo con hormona del crecimiento disminuya la tasa de maduración ósea, lo que sugiere que el incremento de la EPA se debió, como mínimo, en parte al tamoxifeno.

En resumen, los hallazgos del presente estudio sugieren que el tamoxifeno puede ser eficaz y bien tolerado en el tratamiento de varones puberales con un potencial de crecimiento limitado. Aunque retrospectivos, no controlados y con un pequeño tamaño de la muestra, los datos preliminares del presente estudio proporcionan la base

para llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos que evalúen adicionalmente la eficacia y otros efectos metabólicos del tamoxifeno en esta población de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:569-73.
2. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
3. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
4. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr.* 2003;143:60-6.
5. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1287-92.
6. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [revisión publicada en: *N Engl J Med.* 1995;332: 131]. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61.
7. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1743-8.
8. Maddalozzo J, Tenta LT, Hutchinson LR, Crawford SE, Morse DS. Juvenile fibromatosis: hormonal receptors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;25:191-9.
9. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004;145:71-6.
10. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health.* 2003;15: 359-63.
11. Walter AW, Gajjar A, Reardon DA, et al. Tamoxifen and carboplatin for children with low-grade gliomas: a pilot study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:247-51.