

7. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-1494.
8. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 954-956.
9. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40: 553-555.
10. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 76-78.

Steven R. Goldstein, MD
 Professor of Obstetrics and Gynecology
 New York University School of Medicine
 New York, NY
 Member, NAMS Board of Trustees
 NAMS Menopause Practitioner

MENOPAUSIA AL DÍA

Osteonecrosis de la mandíbula se asocia con terapia con bifosfonatos

Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006; 144: 753-761.

WOO S-B, HELLSTEIN JW, KALMAR JR

Nivel de Evidencia: III

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) puede ser un efecto adverso colateral de la terapia con bisfosfonatos.

El grado del riesgo es incierto, pero en la mayoría de los casos ocurre en quienes están recibiendo dosis altas de terapia de bisfosfonatos endovenosos por mieloma múltiple o carcinoma metastático. Los autores condujeron una revisión sistemática de la literatura que describe esta condición. Los buscadores de MEDLINE, y Pub. Med. en inglés y en idiomas foráneos de 1996 a 2006 se usaron en este artículo, buscando por cualquier discusión de osteonecrosis y bisfosfonatos, y lo cruzaron con cáncer metastático. Los autores revisaron específicamente los casos reportados y series de casos de pacientes con ONM asociados a los bisfosfonatos. De estos, 94% fueron tratados con terapia endovenosa, y 84% tenían mieloma múltiple y cáncer metastático de la mama. La mandíbula fue más comúnmente afectada que el maxilar en una relación 2:1. En el 60% de los casos, el inicio fue precedido por extracción de los dientes u otro procedimiento dentoalveolar. Los casos restantes ocurrieron espontáneamente. Más tarde, a las pacientes a menudo se les agravó su dentadura.

Al parecer, la etiología es sobre supresión del recambio óseo, acompañado por otros factores de comorbilidad —dice el artículo. Los más importantes factores predisponentes fueron el tipo y la dosis total de la droga, la historia de trauma, cirugía dental o infección dental. La mayoría de las pacientes recibieron pamidronato o ácido zoledrónico, y las dosis para indicación oncológicas fueron a menudo 12 veces mayores que las usadas para osteoporosis.

Las pacientes que recibieron bisfosfonatos intravenosos por más de seis meses están en mayor riesgo.

Los autores recomiendan que todos los sitios de infección potencial de la mandíbula deban ser eliminados antes de la terapia con bisfosfonatos para reducir la necesidad de cirugía dental. Un desbridamiento conservador del hueso necrótico, control del dolor, manejo de la infección (uso de lavados antimicrobianos), y la suspensión del bisfosfonato, son los métodos preferidos del control en lugar de una cirugía agresiva que puede empeorar la condición. La suspensión de la terapia con bisfosfonatos por varias semanas antes y después de la cirugía dental es probablemente benéfica.

Mientras que solamente unos pocos casos han sido reportados en pacientes que toman alendro-

atos orales, los autores expresan su preocupación acerca de que con más mujeres envejeciendo y tomando bisfosfonatos por largos períodos de tiempo, el número de casos asociados con la terapia oral puede aumentar. Se necesita más investigación para saber si esquemas alternos de dosis o dosis más bajas pueden reducir el riesgo, para desarrollar un sistema de clasificación para determinar la severidad de la enfermedad o guiar el tratamiento, para establecer factores de riesgo adicionales y para desarrollar protocolos de tratamiento.

Comentario. El artículo de Word es un valioso compendio de casos reportados posmarketing de ONM en la literatura. Su revisión sistemática hasta ahora es la publicación más comprensiva acerca del tema.

La ONM ha sido definida de varias maneras, lo que ha impedido estimados de su incidencia. Se caracteriza por un área de hueso alveolar expuesto en la mandíbula o en el maxilar que se desarrolla a menudo después de la extracción de un diente o de un trauma oral. Woo y col. concluyeron correctamente que la mayoría de los casos se ve en las pacientes con enfermedad maligna —primariamente mieloma y cáncer de mama—, y que estas pacientes han sido principalmente tratadas con altas dosis de bisfosfonatos endovenosos de alta potencia. La ONM no ha sido vista en ninguno de los estudios controlados de bisfosfonatos usados para osteoporosis. En total, esto representa 60.000 pacientes en estudio por más de tres años. Han sido, sin embargo, un número de reportes posmarketing de ONM en pacientes osteoporóticos en terapia con bisfosfonatos.

De los casos de ONM reportados en pacientes osteoporóticos, no es claro cuál puede ser el riesgo atribuible de la terapia con bisfosfonato. Una revisión reciente de la Clinical MD. Anderson de la Universidad de Texas indicó que las pacientes oncológicas tratadas con altas dosis de bisfosfonatos endovenosos pueden tener un riesgo de ONM de menos del 1%. El riesgo en pacientes tratadas para osteoporosis con bisfosfonatos orales podría ser menos que esto. Debemos ver que sería una “muy rara complicación” de la terapia oral con bisfosfonatos en el manejo de osteoporosis tanto como una frecuencia de menos de 1 en 100.000 pacientes tratadas.

Dada la baja frecuencia, no hay un mecanismo claro para esta patología. Aunque puede relacionarse con la supresión del remodelado óseo, podría también estar relacionada con trastornos de la cicatrización de las mucosas. La acción antiangiogénica de los bisfosfonatos de alta potencia puede contribuir.

Recomendaciones clínicas han sido hechas por la American Society for Bone and Mineral Research y apoyadas por otras sociedades científicas¹. Las pacientes que inicien terapia con bisfosfonatos deben tener un examen dental y comentar los procedimientos dentales requeridos. El bajo riesgo de ONM en el contexto de procedimientos dentarios se debe explicar a los pacientes. Los cuidados dentarios en curso de los pacientes con bisfosfonatos no difieren de los de la población general. Los pacientes con sospecha de ONM se deben remitir a un cirujano oral experimentado. Los bisfosfonatos se deben suspender antes de un procedimiento dentario, aunque hacerlo cause un poco de preocupación.

Es importante para las pacientes entender los beneficios de anti-fractura probados de la terapia con bisfosfonatos como también el no probado potencial de riesgo de ONM. Los proveedores de salud deben ayudar a sus pacientes a hacer un balance de riesgo y beneficios de la medicación, haciendo una clara decisión con relación a la terapia de osteoporosis con bisfosfonatos.

Esperamos ganar un mayor conocimiento de la ONM a través de investigaciones posteriores, lo que nos permitirá una mejor consejería a nuestras pacientes.

Referencias

1. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed (editorial). *J Bone Miner Res* July 17; 2006: 10.1359. Available at: <http://www.jbmr.org>. Accessed August 15, 2006.

David Kendler, MD
Assistant Professor of Medicine (Endocrinology)
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

La disminución de inhibina durante la menopausia se correlaciona estrechamente con un aumento del recambio óseo

Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1848-1854.

PERRIEN DS, ACHENBACH SJ, BLEDSOE SE, WALSER B, SUVA LJ, KHOSLA S, GADDY D.

Nivel de Evidencia: II-2

La disminución de los niveles de inhibina se correlaciona significativamente con los cambios en el recambio óseo a través de la transición menopáusica, y esos cambios son independientes de los niveles de estradiol o la hormona folículo estimulante (FSH) —dice este estudio seccionado cruzado de 188 mujeres pre y postmenopáusicas, entre 21 y 85 años de edad. Anotando que en las mujeres premenopáusicas tardías los marcadores óseos se elevan antes que la pérdida de los esteroides sexuales, este estudio se diseñó para determinar si la disminución de inhibina A y B se correlacionaba mejor con marcadores óseos que los niveles de estradiol o FSH. El estudio pensó determinar las correlaciones entre inhibina A y B y marcadores sistémicos de recambio óseo y comparar la fuerza de estas correlaciones con las de estradiol y FSH a través de la transición menopáusica.

Los niveles de inhibinas A y B se midieron en las mujeres entre los días 1 y 14 del ciclo menstrual durante la fase folicular. Las mujeres no estaban usando anticonceptivos orales o terapia hormonal. Los niveles séricos de las inhibinas disminuyeron en el tiempo entre el 96% y el 97%. Los niveles de inhibinas fueron inversamente correlacionados con los marcadores de resorción y formación en las pre (25 a 34 años) y perimenopáusicas (45 a 54 años) y con marcadores de formación ósea en las mujeres posmenopáusicas (mayores de 55 años).

La FSH no se correlacionó significativamente con la formación o resorción en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas. Sin embargo, la FSH se correlacionó con resorción ósea en mujeres perimenopáusicas.

En general, la inhibina A predijo mejor el recambio óseo que la FSH o estradiol. Los cambios en la producción gonadal de inhibina pueden alterar directamente el desarrollo del osteoblasto y el osteoclasto, alterando así el recambio óseo. La disminución de la inhibina asociada con la perimenopausia puede contribuir a la pérdida inicial de hueso experimentada por estas mujeres.

Comentario. La regulación de remodelado óseo es compleja y comprende activadores e inhibidores de la población celular ósea, actividad, y duración. Estos resultados sugieren que la producción ovárica de inhibina es uno de los muchos factores que modulan la remodelación ósea a través de la transición menopáusica.

Aunque interesante científicamente y consistente con datos in vitro que demuestran los efectos de las inhibinas en la proliferación de las células, los resultados tienen poca aplicación en la práctica clínica diaria puesto que lo fuerte de las correlaciones entre los niveles de inhibina y los marcadores de recambio óseo es débil e inconsistente entre varios marcadores y estados menopáusicos.

Este estudio nos recuerda que las consecuencias clínicas asociadas con la menopausia se deben a una serie de cambios metabólicos además de la deficiencia de los estrógenos.

Michael R. McClung, MD
Director
Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR