
Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica

Role of hormone replacement therapy in the prevention and treatment of menopausal osteoporosis

M. C. Landa

RESUMEN

La terapia hormonal sustitutiva se ha venido utilizando como prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. En este trabajo se revisan los ensayos publicados recientemente, especialmente los estudios *Heart and estrogen/progestin replacement study* (HERS) y *Women's Health Initiative* (WHI), ensayos aleatorizados controlados de gran extensión. Se concluye que la terapia hormonal sustitutiva tiene un efecto de mejora de los síntomas vasomotores de la menopausia. Tiene un efecto positivo sobre la masa ósea con más intensidad sobre el hueso trabecular, pero este efecto sólo persiste durante el tratamiento hormonal y se recupera el balance negativo del recambio óseo al acabar el tratamiento. Se comprueba un efecto protector sobre las fracturas osteoporóticas (vértebra, fémur) durante el tratamiento en mujeres mayores (>60 años), pero no se comprueba esta acción a largo plazo por lo que su valor como terapia preventiva de la osteoporosis no es apoyada. Al finalizar se dan unas orientaciones que permitan ayudar en la práctica clínica.

Palabras clave. Terapia hormonal sustitutiva. Osteoporosis menopáusica. Masa ósea.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy has been employed for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. This paper reviews recently published trials, especially the studies *Heart and estrogen/progestin replacement study* (HERS) and *Women's Health Initiative* (WHI), randomized controlled trials of wide scope. The conclusion reached is that hormone replacement therapy has the effect of improving the vasomotor symptoms of menopause. It has a positive effect on the bone mass with more intensity on the trabecular bone, but this effect only persists during the hormonal treatment and the negative balance of bone exchange is recovered when treatment stops. A protective effect is found on osteoporotic fractures (vertebra, femur) during the treatment of older women (above 60 years), but this action is not found in the long term, which is why its value as a preventive therapy for osteoporosis is not supported. Finally, certain guidelines are given that can be helpful in clinical practice.

Key words. Hormone replacement therapy. Menopausal osteoporosis. Bone mass.

An. Sist. Sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 3): 99-105.

Ginecóloga. Centro de Atención a la Mujer
COFES Iturrama-San Juan. Pamplona

Correspondencia:

M^ª Cruz Landa Aznárez
Centro de Atención a la Mujer COFES Iturrama-
San Juan
C/ Iturrama nº 9
31007 Pamplona
Tfno. 948-198334

INTRODUCCIÓN

El largo período de vida de la mujer que se inicia a partir de la menopausia, va a venir marcado por unas características hormonales derivadas de la falta de función ovárica. Este hipoestrogenismo puede constituir en algún colectivo de mujeres, un factor favorecedor de osteoporosis y riesgo de fractura ósea.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS) EN LA MASA ÓSEA

Los estrógenos tienen un efecto directo sobre el hueso, disminuyendo la tasa de remodelado óseo al disminuir el número y actividad de los osteoclastos. Este efecto es mayor en el hueso trabecular que en el cortical y persiste durante todo el tiempo que dura el tratamiento.

Los estrógenos tienen también un efecto positivo sobre la homeostasis del calcio, de manera que aumentan la absorción de calcio en el intestino y reducen la excreción renal de calcio. El efecto de la THS es la reducción de la remodelación ósea, de forma que ésta sea menor que la formación ósea, a los dos años de tratamiento se alcanza el valor máximo de masa ósea, permaneciendo posteriormente estable durante el resto del período de tratamiento, por este motivo el efecto final del tratamiento estrogénico en la masa ósea, difiere en las distintas etapas de la mujer menopáusica.

La evidencia científica disponible, 55 ensayos aleatorizados controlados (E.A.C.)^{1,2}, indica que la THS mantiene o incrementa la masa ósea a corto plazo, tanto en la prevención primaria como secundaria. En ambos casos, el efecto observado es superior en las vértebras lumbares que en el antebrazo o cadera. En esta última localización el aumento de masa ósea observado es superior en el trocánter que en el cuello de fémur. Estos resultados corroboran el hecho de que tanto las vértebras como el área del trocánter del fémur son más sensibles a la THS, posiblemente debido a que en esas localizaciones existe una mayor proporción de hueso trabecular que de hueso cortical (es un nivel de evidencia 1a).

La interrupción del tratamiento se acompaña inevitablemente de pérdida ósea, y a una velocidad similar a la de la mujer no tratada durante los primeros años de la menopausia³. Por tanto la utilización de la THS para tratamiento de osteoporosis debiera ser iniciada en los primeros tres años de la menopausia, sin interrupciones y por un período largo de tiempo (10 años)⁴. Este hecho es de especial interés si se tiene en cuenta que la mayoría de las THS se prescriben en la fase inicial de la menopausia y generalmente, se indican durante un período de alrededor de 5 años⁵. Por tanto existe un período de 15-20 años, entre que se deja de tomar el tratamiento hasta la etapa de vida en la que aparecen con más frecuencia las fracturas de cadera (>75 años), en donde ya el efecto de la THS sobre la masa ósea no sería apreciable.

Se podría considerar la posibilidad de iniciar la THS más tarde, por ejemplo a los 60 años pero el riesgo de aparición de efectos adversos después de años de tratamiento (cáncer de mama) y los efectos secundarios (pequeñas pérdidas) probablemente limita su uso en mujeres de edad avanzada. Por otra parte existe la controversia de que la THS iniciada en las fases tardías de la menopausia a pesar de aumentar la masa ósea, no pueda recuperar el deterioro potencial de la microarquitectura del hueso.

No todas las personas responden a una misma dosis e incluso un 5-20% de las mujeres siguen perdiendo hueso a pesar de la THS. Fumar disminuye la biodisponibilidad de los estrógenos al causar la 2 hidroxilación de la estrona y formar catecol-hidroxiestróna. Reduce la concentración estrogénica hasta en un 5% y además el catecol tiene efectos antiestrogénicos⁶. Sin embargo, la ingesta de calcio actúa sinérgicamente con los estrógenos y es necesaria una ingesta adecuada de calcio durante el tratamiento con THS⁷. La tabla 1 muestra los tipos de estrógenos y progestágenos utilizados en nuestro medio.

EFFECTO DE LA THS EN RELACIÓN A LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS

La presencia de una masa ósea baja puede considerarse como un marcador de riesgo de fracturas, pero su presencia no

Tabla 1. Estrógenos y progestágenos usados en la terapia hormonal sustitutiva.

Tipo de estrógenos	mg/media	Tipo de progestágeno	mg/media
Estrógenos equinos conjugados	0,625	Progesterona natural	100
17 β -estradiol micronizado	2	Acetato de medroxiprogesterona	2,5
Valerianato de estradiol	2	Noretisterona	1
Gel de 17 β -estradiol	1,5	Didrogesterona	20
Parches de 17 β -estradiol	0,05		
Etinilestradiol	0,02-0,03		

conlleva la existencia de una predicción absoluta para la aparición de la misma, por tanto, ¿Qué peso específico adquiere la presencia de una masa ósea baja como un factor de riesgo, comparándolo con otros factores de riesgo conocidos, asociados a la aparición de fracturas?

Los estudios observacionales, de cohorte y casos-contrroles^{8,9}, han comunicado reducciones de fractura de cadera y muñeca en mujeres menopáusicas tratadas con TSH, pero el efecto fue muy variable dependiendo de la duración del uso de estrógenos y el tiempo transcurrido desde la retirada de tratamiento, un meta-análisis¹⁰ de estos estudios estima una media de reducción de fractura de cadera de un 25% y de fracturas vertebrales del 30% con una media de tratamiento de 6-7 años, observándose que el efecto beneficioso disminuía o desaparecía en el plazo de varios años tras la suspensión del tratamiento. Sin embargo, incluso estudios de cohorte con adecuado ajuste de factores de confusión, pueden tener errores de selección en el sentido de administrar el tratamiento a mujeres más sanas, lo que resulta en una sobreestimación del efecto del tratamiento¹¹. Según señala la organización INAHTA (*International Network of Agencies for Health*)¹², la mayor parte de los estudios llevados a cabo sobre eficacia del tratamiento en la prevención de fracturas se ha realizado en grupo de pacientes seleccionados dentro de la comunidad (por ej. voluntarias que solicitaron THS), por ello la extrapolación de sus resultados a grupos de población más amplios no es correcta. Además para las fracturas vertebrales, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en mujeres osteoporóticas (presencia de fracturas), por tanto los

resultados de estos estudios deberían ser extrapolados con precaución a los grupos de mujeres no osteoporóticas.

La relación entre THS y la aparición de fracturas ha sido estudiada también mediante ensayos aleatorizados controlados con placebo, como es el estudio *Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention* (PEPI)^{13,14} en el que 875 mujeres fueron distribuidas aleatoriamente para recibir placebo o uno de cuatro regímenes diferentes de THS. Durante tres años no se pudo demostrar una reducción significativa de la incidencia de fracturas. Otros estudios E.A.C.¹⁵⁻¹⁸ de menor tamaño, tampoco han encontrado eficacia. El estudio HERS I y HERS II^{19,20} (*Heart and estrogen/progestin replacement study*) examinó a 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida, en tratamiento con THS, media de edad 67 años, en la que la revisión del efecto sobre las fracturas de cadera no pudo demostrar una reducción significativa en comparación con placebo.

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI)²¹ es el ensayo aleatorizado más extenso diseñado hasta ahora; incluye a 16.608 mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años, no histerectomizadas, seleccionadas por 40 clínicas norteamericanas entre 1993 y 1998 de forma que 8.506 pacientes recibieron 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona por vía oral y 8.102 pacientes recibieron placebo. En mayo de 2002, después de 5,2 años de seguimiento, la evaluación por un comité independiente de los efectos adversos, en cuanto a accidentes vasculares y cáncer de mama, obligó a suspender esta rama del estudio.

Por otra parte, el WHI mostró un efecto protector sobre las fracturas osteoporóticas. El riesgo relativo para las fracturas de cadera fue de 0,66 (I.C.=0,45-0,98) y de 0,66 (I.C.=0,44-0,98) para las fracturas vertebrales. Se interpreta mejor estos resultados si tenemos en cuenta que la media de edad de las mujeres del estudio WHI era muy elevada 63,5 años, por tanto era mujeres menopáusicas mayores, con más posibilidad de riesgo osteoporótico.

En la tabla 2, se muestran los resultados de ambos estudios. El análisis ajustado por los autores para tener en cuenta comparaciones múltiples en el estudio WHI, hace que la significación estadística sólo se mantenga en el caso de la fractura osteoporótica en general. Se considera que existe nivel de evidencia 2b, "débil" de la protección de la THS ante el riesgo de fracturas.

CONTROVERSIAS EN TORNO A LA THS COMO TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La THS además de evitar la pérdida de masa ósea, tiene la ventaja suplementaria de mejorar la clínica subjetiva de la menopausia cuando ésta perturba, y obligar a controles periódicos que permiten incluir a estas mujeres en programas de prevención de cáncer genital, pero aún así quedarían algunas preguntas para responder.

¿A quién debemos tratar?

Parece claro que se debe tratar sólo a aquellas mujeres que presentan osteoporosis o alto riesgo de padecerla. Esto impli-

ca fundamentalmente tres subgrupos: mujeres con una pérdida rápida de hueso y que por ello presentan en la fase inicial de la menopausia una densitometría mineral ósea, con una disminución respecto a la tasa del adulto de 2,5 desviaciones estándar (DE), o bien las mujeres perdedoras precoces por menopausia precoz espontánea o inducida, y las que presentan una osteopenia de -1,5 DE y al menos dos factores de riesgo asociados^{22,23}.

¿Cuándo debemos iniciar la terapéutica?

La THS como prevención de la pérdida ósea es interesante iniciarla en la postmenopausia reciente, antes de que se produzca una pérdida ósea importante y debe tener en cuenta su posible efecto sobre otros síntomas asociados a la menopausia como síntomas vegetativos, sequedad vaginal, etc.²⁴.

¿Cuál es la dosis mínima eficaz de estrógenos?

Hay controversia sobre si el efecto sobre la DMO es dependiente de la dosis de estrógenos, pero parece que pequeñas dosis de estrógenos tendrían ya un efecto positivo.

El estrógeno es el responsable del efecto sobre el hueso, por tanto la asociación de gestágenos vendrá indicada por la presencia o no de útero para prevenir el cáncer de endometrio. En estos momentos algunos estudios apuntan hacia el efecto también beneficioso de los gestágenos androgénicos, son los 19-norderivados

Tabla 2. Beneficios y riesgos de la terapia hormonal sustitutiva evaluados en los ensayos clínicos HERS y WHI19-21.

	WHI Mujeres sanas		HERS I/HERS II Mujeres con riesgo cardiovascular elevado			
	RR para THS versus placebo (IC 95%)	Fracturas/10.000 personas/año con placebo	Fracturas/10.000 personas/año con THS	RR para THS versus placebo (IC 95%)	Fracturas/10.000 personas/año con placebo	Fracturas/10.000 personas/año con THS
Fractura de cadera	0,66 (0,45-0,98)	15	10	1,61 (0,98-2,66)	30	48
Fractura vertebral sintomática	0,66 (0,44-0,98)	15	9	0,87 (0,52-1,48)	35	31
Fractura osteoporótica en general	0,76 (0,69-0,85)	191	147	1,04 (0,87-1,25)	250	228

como la noretisterona, que tendrían un efecto sumativo, y éste es el caso de la tibolona un gestageno de 1ª generación con acción estrogénica, gestagénica y androgénica que en el hueso se comporta como estrógeno y su efecto sobre la densitometría mineral ósea y las fracturas es similar a la terapia estrogénica clásica²⁵⁻²⁷.

¿Durante cuánto tiempo hay que mantenerla?

Desde el punto de vista de la prevención de fracturas, se debería mantener hasta transcurridos 10 años desde el inicio de la menopausia en las mujeres que la desarrollan de forma cronológica y hasta los 55-60 años en las que la instauración es temprana. De esta manera conseguiremos que la pérdida rápida de masa ósea se retrase unos 10 años²⁸.

Esta larga duración de tratamiento hormonal es desaconsejable a la vista de los resultados de los últimos ensayos aleatorizados doble ciego (HERS, WHI), que recomiendan tratamientos menores de 5 años por los efectos detectados de incremento de accidentes cardiovasculares, ictus, tromboembolia venosa y cáncer de mama. A pesar de que han sido estudios con preparados muy concretos (estrógenos equinos+medroxiprogesterona) y en mujeres mayores (media de edad 67 y 63,3 años respectivamente), la validez del diseño de estos estudios, superior a los desarrollados hasta ahora, aconseja tener en cuenta sus conclusiones.

REFLEXIÓN

Es posible afirmar que la terapia hormonal sustitutiva ha demostrado utilidad para la prevención de la pérdida ósea, pero el hecho de que un año después de haber

suspendido el tratamiento tanto la densidad mineral ósea, como el riesgo de fractura a más largo plazo se iguale al de las mujeres que no han sido tratadas nunca, hace que su beneficio como preventivo a nivel general de la población sea muy cuestionable.

El empleo de la terapia hormonal sustitutiva se podría recomendar a una mujer que precise un tratamiento médico por alto riesgo de fractura osteoporótica, que está en fase inicial de menopausia y tiene síntomas vegetativos, ya que la terapia hormonal sustitutiva va a proporcionar un alivio de estos síntomas. Considerando una pauta de tratamiento para la prevención de fracturas, en este caso se mantendrá el máximo tiempo prudencial esto es 5 años, para continuar posteriormente si persiste la indicación, con las otras alternativas medicamentosas: raloxifeno (prevención de fractura vertebral) y alendronato/risedronato (fractura vertebral y de cadera)²⁹.

La ingesta de calcio debe ser adecuada (Tabla 3) en todos los casos para conseguir un efecto óptimo sobre el hueso y si es necesario se puede suplementar parcialmente con calcio, en la dosis que se estime que falta en la dieta. La actividad física adecuada va a ser esencial para mantener la flexibilidad articular y el estímulo sobre la formación ósea. La etapa inicial de la menopausia es la más adecuada para influir en aspectos de la dieta y de la actividad física, que tengan un efecto beneficioso sobre el hueso y la salud en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'CONNELL D, ROBERTSON J, HENRY D. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal

Tabla 3. Cantidades de calcio y vitamina D recomendadas por la National Academy of Sciences de EE. UU en 1997.

Edad	Calcio mg	Vit D (UI)
19-50 años	1.000	200
51-70 años	1.200	400
>70 años	1.200	600
Límite alto	2.500	2.000

- women. An assessment of treatment effects. *Climacteric* 1998; 1: 112-123.
2. CANO A, TARIN JJ, DUEÑAS JL. Two-years prospective, randomized, trial comparing an innovative twice-a-week progestin regimen with a continuous combined regimen as postmenopausal hormone therapy. *Fertil Steril* 1999; 71: 129-136.
 3. Protocolos de Osteoporosis Menopáusica. III Conferencia de Consenso. Convocada por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia Abril-2002. *Salud Total de la Mujer* 2002; 4: 66-72.
 4. SCHNEIDER DL, BARRET-CONNOR L, MORTON DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-547.
 5. Conclusiones de la Conferencia de Consenso. Criterios de Administración de la THS. Asociación Española para el estudio de la Menopausia (A.E.E.M). Sitges, Barcelona 1994.
 6. LAW MR, HACKSHAW AK. A metaanalysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997; 315: 841-846.
 7. BLUMEL JE, CASTELO-BRANCO C, BINFA L, GRAMEGNA G, TACLA X, ARACENA B et al. Quality of life after the menopause: A population Study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
 8. MICHAELSSON K, BARON JA, FARAHMAND BY, JOHNNELL O, MAGNUSSON C, PERSSON PG et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population-based case-control study. The Swedish hip Fracture Study Group. *Br Med J* 1998; 316: 1858-1863.
 9. COLSON F, CONROZIER T, TEBIB JG, WING RR. Hormonal replacement therapy (HRT): wich duration is effective to reduce the incidence of fracture in postmenopausal women? [abstract] *Bone* 1998; 23 (Suppl). S496.
 10. GUYATT G, CRANNEY A, GRIFFITH L et al. Meta-analyses of osteoporosis therapies. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-578.
 11. SACKETT DL, RICHARDSON WS. Evidence based Medicine. How to practice and teach; Rosenberg, W& Haynes, RB (Eds). 7 th printing. Churchill Livingstone. Edimburgh. 1998, 2.
 12. Proyecto INHATA sobre la efectividad de la medida de DMO y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas. Doc Base 3. Resumen de la evidencia sobre reducción de la pérdida de masa osea y fracturas por THS y calcitonina. Sept 1996.
 13. BUSH TL, WELLS HB, JAMES MK, HENRY D. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 14. GLEENDALE GA, REBOISSIN BA, HOGAN P, BERNABEI VM, SCHUMAKER S, JOHNSON S. Symptoms relief and side effects of postmenopausal hormones: Results from the PEPI trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
 15. KOMULAINEN MH, KROGER H, TUUPURAINEN MT, HEIKKINEN AM, ALHAVA E, HONKANEN K. HRT and vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998, 31: 45-54.
 16. CAULEY JA, BLACK DM, BARRET-CONNOR E, HARRIS F, SHIELDS K, APPLGATE W. The effect of HRT on fracture risk: results of a 4-year randomized trial of 2.763 postmenopausal women [abstract]. *Bone* 1998; 23 (Suppl). S294.
 17. MEUNIER PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis. A comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis, randomised clinical trials *Int. J Clin Pract* 1999; 53; 122-129.
 18. TORGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.
 19. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary Heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement study (HERS). Research Group. *JAMA* 1998; 280; 605-613.
 20. HULLEY S, FURBERG C, BARROT-CONNOR E. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin replacement study follow -up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
 21. The Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative, randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
 22. RANDELL KM, HONKAMEN RJ, KRÖGER H, SAARIKOSKI S. Does hormone replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2002; 17: 528-533.
 23. OSTEBA. Evaluación de Tecnologías Sanitarias . Actuación ante la osteoporosis

- en el País Vasco. Vitoria. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. 1994.
24. PALACIOS S, CALAF J, CANO A, PARRILLA JJ. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres postmenopáusicas en España. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 146-147.
25. BISKOBING DM. Novel therapies for osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 611-621.
26. RYMER J, ROBINSON J, FOGELMAN I. Ten years of treatment with tibolone 2,5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climateric* 2002; 5: 390-398.
27. REGINSTER JY. Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormonal replacement therapy or tibolone? Effects on bone. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2002; 31: 541-546.
28. RYMER J, WILSON R, BALLARD K. Making decisions about hormone replacement therapy. *Br Med J* 2003; 326: 322-326.
29. CRANNEY A, GUYATT G, GRIFFITH I, WELLS G, TUGWELL P, ROSEN C. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-578.

