

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“ACTUALIDADES EN TERAPIA HORMONAL ESTROGÉNICA Y
OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PUBLICADO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VÍCTOR CLAUDIO RIVERA MÁRQUEZ.

2005

0342099



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

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

NOMBRE: Victoria Claudia Rivera
México

FECHA: 16/03/2005

FIRMA: [Signature]

2002

05000450

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. HAIKO NELLEN HUMMEL
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. JOSE HALABÉ CHEREM
Jefe de División en Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



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

ACTUALIDADES EN TERAPIA HORMONAL ESTROGÉNICA Y OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.

Autor: Víctor Claudio Rivera Márquez.



Introducción

Actualmente se define a la osteoporosis como un trastorno esquelético generalizado caracterizado por una masa ósea disminuida y deterioro de la calidad del tejido óseo, con aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y mayor riesgo de fractura.¹

Las fracturas son la manifestación clínica principal de la osteoporosis, sin embargo pueden existir otros factores determinantes o riesgos extra-esqueléticos como la predisposición a sufrir caídas. En general se ha tratado de establecer el diagnóstico de osteoporosis a través de la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO), sin embargo esta no representa completamente los cambios en la arquitectura ósea que son los responsables de la fragilidad². La DMO se relaciona fuertemente con la fuerza ósea in vitro y es un buen factor predictivo para fracturas, sin embargo el hueso es un órgano dinámico que se encuentra en constante remodelación por lo que utilizar exclusivamente la DMO para el diagnóstico de osteoporosis se ha considerado como una medida arbitraria³. En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió osteoporosis a través de la DMO, considerando este diagnóstico con un valor por debajo de 2.5 desviaciones estándar con respecto al adulto joven. Con esta definición ha sido posible realizar estadísticas en distintas poblaciones para establecer la prevalencia de la osteoporosis y el valor predictivo de la DMO para las fracturas.

En los últimos años se ha considerado a la osteoporosis como un problema mayor de salud pública; en Estados Unidos de Norteamérica afecta cada año a más de 1.5 millones de personas, presentando una fractura relacionada con osteoporosis, con dolor, deformidad y pérdida de la independencia. Además se calcula que los gastos anuales ocasionados por fracturas relacionadas a osteoporosis será de 240 billones para el año 2040⁴. En Canadá se estima que el 40% de las mujeres sufrirá una fractura después de los 50 años y en nuestro país a pesar de no tener aun estadísticas respecto a esta patología se calcula que, dadas las condiciones socioeconómicas, el impacto de las fracturas principalmente de las de cadera, sea de mayor morbimortalidad^{5, 6}. En México se ha reportado una tasa de mortalidad por causas asociadas a osteoporosis de 1.8 por cada 1000 defunciones. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se reportan 160 fracturas por 100,000 derechohabientes mayores de 50 años y en todo el sistema nacional de salud se han reportado 20,000 a 30,000 fracturas de cadera por año. Otro estudio de la Secretaría de Salud y Asistencia (SSA) reportó a la fractura de cadera como la cuarta causa de hospitalización en mayores de 40 años.^{7, 8}

Osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis se clasifica en primaria o secundaria. En la primaria se reconocen dos tipos: Tipo I o posmenopáusica que corresponde a la fase rápida de pérdida de hueso posterior a la menopausia en las mujeres y Tipo II o senil que se presenta en ambos sexos

y se asocia a la edad. La osteoporosis secundaria es aquella que se asocia a otras enfermedades, principalmente endocrinas o crónicas degenerativas.⁹

La osteoporosis posmenopáusica se describió por primera vez en 1882, cuando Bruns noto la presencia de fractura de cadera con una relación mujer/hombre de 6:1 y fue hasta 1940 que Albright describió la relación entre una fractura osteoporótica y la pérdida de la función ovárica.¹⁰

Cuando se alcanza la masa ósea pico en el adulto joven, esta es mayor en hombres que en mujeres hasta en un 25%. En un estudio realizado en México-Americanos se encontró un contenido mineral óseo superior en los hombres que en las mujeres (41.8 vs. 27.8 g),¹¹ Esta masa ósea pico se alcanza en la mujer entre la menarca y el inicio de la cuarta década de la vida y se mantiene prácticamente constante hasta el inicio de la falla ovárica en donde el hipoestrogenismo ocasiona alteraciones en el remodelamiento óseo caracterizadas en general por aumento de la actividad resorptiva (osteoclástica).¹²

El impacto de la osteoporosis posmenopáusica alcanza conceptos alarmantes ya que el riesgo de una mujer de 50 años de morir de una fractura de cadera durante el resto de su vida (RR=2.8%), es igual al riesgo de morir de cáncer de mama (RR=2.8%) y mayor que el de morir por cáncer de endometrio (RR=0.7%)¹³

El diagnóstico de menopausia se realiza clínicamente y se considera un evento natural y único en la vida de la mujer y corresponde al último sangrado uterino, evaluándose después de un año de amenorrea. La menopausia se debe a la disminución y posterior cese de las funciones gametogénica y hormonal de los ovarios. En la mujer mexicana la menopausia ocurre alrededor de los 49 años pudiendo variar de acuerdo a factores étnicos y ambientales,¹⁴ y está precedida por un periodo de duración variable llamado perimenopausia, que se inicia de 6 a 8 años antes de la aparición de signos y síntomas causados por el hipoestrogenismo, concluyendo 12 meses después del último periodo menstrual; en este periodo de tiempo ya se reporta una disminución de la densidad mineral ósea en algunos sitios.¹⁵

En las mujeres posmenopáusicas mayores a 65 años, el riesgo relativo de fractura de cadera o vertebral aumenta más del doble cuando los valores de estradiol se vuelven indetectables en comparación con las mujeres que tienen concentraciones en suero iguales o superiores a 5pg/mL. Las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) iguales o mayores a 1µg/dL se asocian a un riesgo relativo de 2 para fractura de cadera y de 2.3 para fracturas vertebrales.¹⁶

La osteoporosis posmenopáusica ocurre en un subgrupo de mujeres con edades entre 51 a 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son las más frecuentes, sin embargo después de los 75 años aumenta la incidencia de fracturas de cadera, que ocasionan mayor morbimortalidad. En este tipo de osteoporosis también se presenta una disminución en la actividad de PTH para compensar el aumento de la resorción ósea.¹⁷

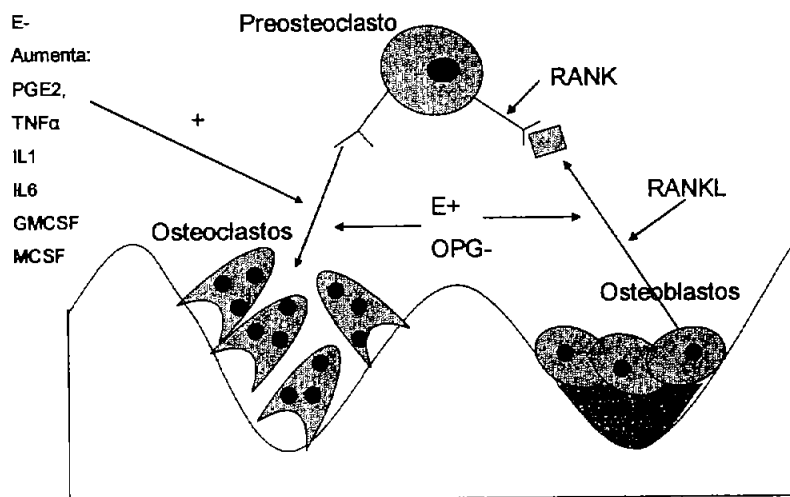
Fisiopatología: Acción de los estrógenos en hueso.

El remodelamiento óseo esta constituido por un proceso de formación y otro de resorción ósea y el desequilibrio en los mismos lleva a la osteoporosis. El proceso de resorción ósea esta controlado por la interacción entre las células osteoblásticas y

osteoclasticas. Los osteoclastos son los encargados de la resorción y son células multinucleadas originadas a partir de precursores de la línea monocito-macrófago, sin embargo, para ejercer su función deben ser activados por los osteoblastos (células del estroma) que expresan el ligando del activador del receptor $\text{NF}\kappa\text{B}$ (RANKL). El RANKL al unirse a su receptor RANK en los pro-osteoclastos, estimula todos los aspectos de la actividad osteoclastica: aumento de la diferenciación y de la actividad así como disminución de la apoptosis. En esta interacción intervienen otros factores como osteoprotegerina (OPG) que evita la activación de los osteoclastos, así como el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) que incrementa la replicación osteoclastica. En esta compleja interacción intervienen de manera aun no precisada las citocinas como la interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) y prostaglandina E2 que aparentemente incrementan la activación osteoclastica.¹⁸

Las hormonas sistémicas que estimulan la resorción ósea generalmente actúan sobre los osteoblastos para luego generar actividad osteoclastica.

Los estrógenos ejercen su acción en el hueso a través de sus receptores nucleares, principalmente los tipo β , regulando diversos mediadores como el incremento de OPG, así como la disminución en la síntesis de IL1, IL6, PGE2 y $\text{TNF}\alpha$, lo cual en conjunto frena la diferenciación y activación de los pro-osteoclastos. Los estrógenos actúan también sobre los osteoclastos ya activados incrementando su apoptosis tanto directamente como potenciando la síntesis de $\text{TGF}\beta$.¹⁹ (Figura 1)



E- deficiencia estrogénica.

E+ administración estrógenos

Fig. 1 Acciones estrogénicas en hueso

La pérdida ósea en la osteoporosis posmenopáusica se divide en 2 fases: la primera es una pérdida rápida de hueso trabecular (4 a 8 años después de la menopausia) que se debe a la falta de regulación de estrógenos sobre el remodelamiento óseo en receptores de osteoblastos y osteoclastos. La segunda fase consiste en una pérdida lenta

de hueso principalmente cortical y que se prolonga indefinidamente. Esta última etapa se debe al hiperparatiroidismo secundario ocasionado por la falta de regulación estrogénica en el metabolismo del calcio.¹⁹

Terapia hormonal sustitutiva como tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se define como el uso de estrógenos solos (Terapia estrogénica) o combinados con progestinas (Terapia combinada continua o secuencial) para las condiciones asociadas a la menopausia.²⁰

Actualmente existen múltiples fármacos utilizados para THS, con distintos compuestos, dosis y vías de administración, sin embargo hasta el momento las indicaciones de la FDA para el uso de los mismos continúan siendo las propuestas por la NAMS (The North American Menopause Society) en el 2004, en donde los síntomas vasomotores y en algunos casos específicos la osteoporosis posmenopáusica pueden ser tratados con THS evaluando riesgos y beneficios.²⁰ (Tabla 1)

TABLE 1.- DOSIS DE ESTRÓGENOS APROBADOS POR LA FDA PARA PREVENCIÓN OSTEOPOROSIS

| Estrógeno | Nombre comercial | Dosis |
|-------------------------------|------------------|-----------------------|
| Oral | | |
| Estrógenos equinos conjugados | Premarin | 0.625 mg/d |
| Estrógenos esterificados | Estratab | 0.3 mg/d |
| Estropipate | Ogen | 0.75 mg/d for 25 d/mo |
| | Ortho-Est | 0.75 mg/d for 25 d/mo |
| Etinil estradiol | femhrt | 5 mug/d |
| 17beta-estradiol | Activella | 1 mg/d |
| | Estrace | 1-2 mg/d |
| Transdérmicos | | |
| 17beta-estradiol | Climara | 0.025 mg/d |
| | Vivelle | 0.037 mg/d |

El efecto de la THS es la reducción de la resorción ósea logrando que ésta sea menor que la formación. Este efecto se logra gracias a la reducción en el número y actividad de osteoclastos así como al aumento de la absorción intestinal de calcio y a la disminución en la excreción renal del mismo.

El beneficio de la THS en la prevención de la pérdida ósea posmenopáusica y reducción de la resorción ósea se encuentra bien documentada.²¹ Sin embargo hasta antes del WHI (Womens Health Initiative) existían pocos estudios prospectivos donde se lograra demostrar una disminución en el número de fracturas, pero el uso de los mismos

se encontraba ampliamente aceptado en la comunidad médica, no solo por sus efectos óseos sino por un probable efecto cardioprotector y mejoría en la calidad de la vida.²²

Efecto de la THS en la masa ósea.

La THS alcanza el valor máximo de masa ósea a los 2 años de tratamiento, permaneciendo estable mientras dure el mismo, por lo que se explica que el efecto benéfico de la misma varíe de acuerdo a las distintas etapas de la menopausia donde sea administrado. La evidencia clínica en 55 ensayos aleatorizados controlados indica que la THS mantiene o incrementa la masa ósea a corto plazo en la prevención primaria y secundaria de osteoporosis. El efecto es mayor a nivel de columna lumbar y menor en antebrazo o cadera, probablemente debido a la mayor proporción de hueso trabecular en columna.²³

La interrupción de la THS ocasiona nuevamente pérdida ósea incluso a una velocidad semejante a la de las mujeres no tratadas, por lo que se ha planteado que la THS debiera iniciarse en los primeros 3 años posmenopáusia y manejarse por aproximadamente 10 años, sin embargo esto aumenta los factores de riesgo que se han mostrado en el WHI.²⁴ El seguimiento de las mujeres que participaron en el estudio PEPI no mostró ningún aumento en la DMO después de lo ganado durante los 3 primeros años de tratamiento.²⁵

Es importante tomar en consideración que no todas las mujeres responden igual al uso de THS ni a las mismas dosis y en mujeres fumadoras se disminuye la biodisponibilidad estrogénica hasta en un 5% mientras que en las mujeres donde se administra concomitantemente calcio se observa un efecto sinérgico.²⁶

Efecto de la THS en la incidencia de fracturas.

La disminución en la masa ósea se considera un marcador de riesgo de fracturas, sin embargo su presencia no es una predicción absoluta ya que deben estar asociados otros factores de riesgo intra y extra-esqueléticos.

Los estudios observacionales de cohorte y casos-contróles reportan reducción en las fracturas de cadera y muñeca en mujeres posmenopáusicas tratadas con THS, pero el efecto fue muy variable dependiendo de la duración del tratamiento.²⁷ En un meta-análisis de este tipo de estudios se estimó una media de reducción de fractura de cadera de un 25% y de fracturas vertebrales del 30%, con un promedio de 6 a 7 años de tratamiento y el efecto benéfico desaparecía después de varios años de haberlo suspendido. Sin embargo en éste meta-análisis se comenta que la mayor parte de los estudios fueron realizados en mujeres seleccionadas dentro de la población, que por iniciativa propia solicitaban la THS por lo que los resultados podrían sobreestimar el efecto, por ser mujeres más sanas que el resto de la población.²⁸ A continuación mostramos los resultados de este estudio en cuanto al riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales con tratamientos hormonales, así como moduladores selectivos de receptores estrogénicos y otros. (Tabla 2 y 3).

Tabla 2.-Meta-análisis fracturas vertebrales

| | Estudios (n=) | RR (IC95%) | % reducción de riesgo | Valor P RR | Valor P heterogeneidad |
|---------------------|------------------|--------------------|--------------------------|---------------|---------------------------|
| Alendronato 5-40 mg | 8 (9360) | 0.52 (0.43 a 0.65) | 48 | < 0.01 | 0.99 |
| Risedronato | 5 (2604) | 0.64 (0.54 a 0.77) | 36 | 0.01 | 0.89 |
| Etidronato 400 mg | 9 (1076) | 0.63 (0.44 a 0.92) | 37 | 0.02 | 0.87 |
| Raloxifeno | 1 (6828) | 0.60 (0.50 a 0.70) | 40 | 0.01 | — |
| TRH | 5 (3117) | 0.66 (0.41 a 1.07) | 34 | 0.12 | 0.86 |
| Calcio | 5 (576) | 0.77 (0.54 a 1.09) | 23 | 0.14 | 0.40 |
| Vitamina D | 8 (1130) | 0.63 (0.45 a 0.88) | 37 | < 0.01 | 0.16 |
| Calcitonina | 1 (1108) | 0.79 (0.62 a 1.00) | 21 | 0.05 | — |

Endocrine Reviews 2002; 23(4)

Tabla 3.-Meta-análisis fracturas no vertebrales

| | Estudios (n=) | RR (IC95%) | % reducción de riesgo | Valor P RR | Valor P heterogeneidad |
|-------------------------|------------------|-------------------|--------------------------|---------------|---------------------------|
| Etidronato | 7 (867) | 0.99 (0.69, 1.42) | 1 | 0.97 | 0.94 |
| Alendronato 10-40 mg | 6 (3723) | 0.51 (0.38, 0.69) | 49 | < 0.01 | 0.88 |
| Risedronato | 7 (12958) | 0.73 (0.61, 0.87) | 27 | < 0.01 | 0.81 |
| Raloxifeno | 2 (6981) | 0.91 (0.79, 1.06) | 9 | 0.24 | 0.43 |
| TRH | 6 (3986) | 0.87 (0.71, 1.08) | 13 | 0.10 | 0.57 |
| Calcio | 2 (222) | 0.86 (0.43, 1.72) | 14 | 0.66 | 0.54 |
| Vitamina D | 6 (6187) | 0.77 (0.57, 1.04) | 23 | 0.09 | 0.09 |
| Flúor | 5 (950) | 1.46 (0.92, 2.32) | — | 0.11 | 0.06 |
| Calcitonina | 1 (1245) | 0.80 (0.59, 1.09) | 20 | 0.16 | — |

Endocrine Reviews 2002; 23(4):570-578

Se realizaron también ensayos clínicos controlados como el estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) en el que 875 mujeres fueron distribuidas aleatoriamente para recibir placebo o uno de 4 distintos regímenes de THS, sin embargo después de 3 años no se reportó ninguna reducción significativa de la incidencia de fracturas.²⁹

Los estudios HERS I y HERS II (Herat and Estrogen/Progestin replacement study) estudiaron a 2,763 mujeres posmenopáusicas (edad media=67 años) con enfermedad coronaria establecida, en tratamiento con THS como prevención secundaria. En los resultados sobre fracturas de cadera no se demostró reducción del riesgo relativo con respecto al grupo placebo.^{30,31} (Tabla 4)

Tabla 4.-HERS Y HERS II
(Heart and estrogen/progestin replacement study)

| Riesgo o beneficio | Riesgo relativo | Riesgo absoluto anual |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Ataque cardíaco* | 0.99 o disminución de 1% | 2 casos menos en 10.000 mujeres |
| Cáncer de mama* | 1.27 o aumento de 26% | 12 casos mas en 10.000 mujeres |
| Accidente cerebrovascular * | 1.09 o aumento de 9% | 17 casos mas en 10.000 mujeres |
| Tromboembolismo venoso | 2.08 o aumento de 108% | 18 casos mas en 10.000 mujeres |
| Fracturas de cadera* | 1.61 o aumento de 61% | 18 casos mas en 10.000 mujeres |
| Cáncer de colon* | 0.81 o disminución de 19% | 6 casos menos en 10.000 mujeres |

* Valores no significativos

Con estos estudios, a pesar de tener estudios contradictorios se creía que la THS disminuía en 50% el riesgo de fractura. Por estos motivos, previamente al WHI, las indicaciones para THS en osteoporosis posmenopáusicas eran las siguientes:³²

DMO con un T score menor a -1.5 con factores de riesgo.

DMO con un T score menor a -2 en ausencia de factores de riesgo

Iniciar la THS lo mas pronto posible y por periodos aproximadamente de 10 años.

El ensayo clínico aleatorizado más extenso y que ha cambiado completamente las indicaciones y riesgos en la THS es el WHI. Este es un estudio prospectivo que se realizó patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud e incluye 16,608 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años. El objetivo del estudio consistió en investigar los beneficios y riesgos de los estrógenos equinos conjugados (EEC 0.625mg/día) con acetato de medroxiprogesterona (MPA 2.5mg/día) en un brazo del estudio, en el otro estrógenos equinos conjugados solos (mujeres con histerectomía) y en el tercer brazo placebo. En mayo del 2002 después de un periodo de 5.2 años el brazo de EEC con MPA se suspendió prematuramente ya que los riesgos superaban a los beneficios. Estos riesgos incluyeron al aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardíaca, eventos vasculares cerebrales y trombosis venosa profunda. Los datos con respecto a las fracturas en este brazo, demostraron una disminución en el riesgo de fractura de cadera (RR=0.66) y otras fracturas osteoporóticas incluyendo las fracturas vertebrales (RR=0.66). El brazo

de estrógenos solos fue cancelado dos años después en el 2004, en donde también los riesgos superan a los beneficios, sin embargo aun no se encuentran detallados los datos sobre fracturas.³³(Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 5.- Women's health initiative (EEC + MPA)

| Riesgo o beneficio | Riesgo relativo | Riesgo absoluto anual |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Ataque cardiaco | 1,29 o un aumento de 29% | 7 casos + en 10.000 mujeres |
| Cáncer de mama | 1,26 o un aumento de 26% | 8 casos + en 10.000 mujeres |
| Accidente cerebrovascular | 1,41 o un aumento de 41% | 8 casos + en 10.000 mujeres |
| Tromboembolismo venoso | 2,11 o un aumento de 111% | 18 casos + en 10.000 mujeres |
| Fracturas de cadera | 0,66 o una disminución de 33% | 5 casos - en 10.000 mujeres |
| Cáncer de colon | 0,63 o una disminución de 37% | 6 casos - en 10.000 mujeres |

Tabla 6.- Riesgo absoluto atribuible a la terapia de reemplazo hormonal combinada continua.

| Número de eventos por 10,000 mujeres/año: | |
|---|------------|
| Fracturas de cadera | -5 |
| Cáncer colorectal | -6 |
| Cardiovasculares | +7 |
| Cerebrovasculares | +8 |
| Tromboembólicos | +8 |
| Cáncer mamario invasivo | +8 |
| COMBINADOS | +19 |

A partir de estos resultados las indicaciones actuales según la NAMS son:²⁰

- Síntomas vasomotores y urogenitales relacionados con menopausia.
- Prevención y tratamiento de osteoporosis en los casos en que otras opciones no sean posibles.
- Indicar la THS en la menor dosis y el menor tiempo posibles, de acuerdo a las metas terapéuticas.
- Se debe evaluar el perfil de riesgo/beneficio en cada caso.

Otras opciones de tratamiento.

Después de los riesgos revelados para la THS, en la osteoporosis posmenopáusicas se han tomado en cuenta otros tratamientos ya sean farmacológicos o no farmacológicos.

Tratamiento no farmacológico.

Dieta

Una dieta adecuada debe incluir una cantidad calórica apropiada para evitar la malnutrición, además de cubrir los requerimientos básicos en calcio y vitamina D.³⁴

Calcio

El cubrir los requerimientos de calcio diarios en una parte muy importante en el mantenimiento del hueso, especialmente durante la menopausia. El ingerir suplementos de calcio ha mostrado una reducción en la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con baja ingesta de calcio, así como en las mujeres sanas en etapas tempranas de la menopausia.³⁵ En un estudio aleatorizado doble ciego donde se comparó 3 distintas dosis de 17β estradiol con suplementos de calcio (1500mg/d) se encontró que este último mejoraba la respuesta cuantificada en densidad mineral ósea. En otros estudios se ha mostrado este efecto aditivo del calcio con los estrógenos pero solo en la disminución de la resorción y no en la formación ósea.³⁶

Para indicar suplementos de calcio es necesario tomar en cuenta el tipo de sal, las más utilizadas son el citrato de calcio que presenta la ventaja de que su absorción no depende del pH gástrico, mientras que en el carbonato de calcio sí influye por lo que se debe administrar postprandialmente. Algunos otros productos presentan solubilidad escasa por lo que se recomiendan los productos masticables. Por último es evidente que se debe considerar cada caso evaluando datos de malabsorción intestinal, insuficiencia renal o litiasis renal entre otros.³⁷

Vitamina D

Los déficit subclínicos de vitamina D son frecuentes y pueden contribuir a la aparición de osteoporosis ya que la vitamina D entre otras funciones óseas estimula la absorción de calcio. En personas adultas mayores la exposición solar disminuye lo cual puede contribuir a la disminución de vitamina D por lo que se recomienda una ingesta diaria de 800UI ya sea dietética o en suplementos.³⁸

Ejercicio y disminución en el consumo de tabaco.

La caminata por más de 30 minutos en mujeres posmenopáusicas ha mostrado incremento en la masa ósea y disminución en las fracturas de cadera.³⁹ El tabaco

disminuye la masa ósea hasta en un 10% porque acelera el metabolismo de los estrógenos y por lo tanto disminuye las concentraciones en suero de los mismos.

Tratamiento Farmacológico

Debe ser utilizado exclusivamente para mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar osteoporosis o con osteoporosis establecida. Además de la THS, se están utilizando actualmente a los bifosfonatos, a los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), calcitonina y PTH.

Bifosfonatos

Son fármacos análogos estables de pirofosfato. Su mecanismo de acción es sobre los osteoclastos o sus precursores, produciendo un incremento de la apoptosis de los mismos y un descenso en la resorción ósea. Los bifosfonatos estudiados hasta este momento son el alendronato y el risendronato.

Varios estudios han demostrado la eficacia de el alendronato a largo plazo, encontrando un aumento en la densidad ósea cortical (antebrazo y cuello femoral) así como trabecular (columna vertebral). En cuanto a la disminución del riesgo de fractura se reporta en 48% para columna y 51% para cadera. Los efectos adversos más importantes son a nivel del tracto digestivo superior (esofagitis) por lo que debe individualizarse el tratamiento considerándose al reflujo gastroesofágico como una contraindicación relativa.^{40,41}

El risendronato ha demostrado también su efecto en la reducción de fracturas en un 41-61% en cuerpos vertebrales y un 47% en el cuello femoral. A diferencia del alendronato ha mostrado que disminuye el riesgo de fractura después de un año de tratamiento mientras que con este último el efecto se manifiesta a partir del segundo año. En cuanto a los efectos adversos en un estudio comparado con placebo no mostró significancia estadística en cuanto a efectos gastrointestinales.^{42,43}

SERM

El raloxifeno es un modular selectivo de los receptores estrogénicos que al unirse a los mismos inhibe la resorción ósea aumentando la densidad mineral ósea, pero sin ejercer efecto en los receptores endometriales. Los estudios con este fármaco han demostrado reducción hasta en un 49% en las fracturas de columna sin embargo no se ha mostrado reducción en las fracturas de cadera. Hasta el momento el raloxifeno además ha mostrado efectos benéficos sobre el perfil de lípidos y algunos marcadores de lesión endotelial.⁴⁴

Calcitonina

La calcitonina es una hormona sintetizada por las células C de la tiroides y que ejerce su efecto al unirse a receptores en los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea. El estudio clínico más importante con calcitonina mostró una ligera reducción en el riesgo de fractura vertebral pero sin ningún efecto en cadera. Otro efecto que se ha demostrado de la calcitonina es un efecto analgésico probablemente mediado a través de endorfinas. Las desventajas de este fármaco son las molestias nasales, el costo y la tolerancia al mismo, probablemente secundaria a la formación de anticuerpos neutralizantes.⁴⁵

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) ha demostrado eficacia en el tratamiento de la osteoporosis. Su efecto es osteoformador y en un estudio randomizado de 1637 mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas se observó un incremento de la DMO y reducción del número de nuevas fracturas en la columna vertebral. En otro estudio donde se comparó con alendronato la PTH aumentó un 8.3% más la DMO. Las desventajas de este fármaco es la vía de administración (parenteral) así como el alto costo y probables efectos adversos como el osteosarcoma aun no demostrado en humanos solo en ratas.^{46,47}

Conclusiones

El diagnóstico de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas no debe basarse exclusivamente en la Densitometría ósea si no que deben primero excluirse otras causas de osteoporosis, así como tomarse en cuenta los factores de riesgo para la misma. Se pueden utilizar otros marcadores de formación o resorción ósea que complementen el diagnóstico y guíen la respuesta al tratamiento.

La THS es efectiva en el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica, sin embargo debe ser utilizada con precaución evaluando riesgos y beneficios. Además deben tomarse en cuenta otras alternativas de tratamiento ya descritas.

Como en la mayor parte de las enfermedades crónico degenerativas el tratamiento principal debe enfocarse a las medidas preventivas, que en este caso orientan a las medidas dietéticas y de ejercicio, así como a la modificación de factores de riesgo.

¹ Genant H, et al. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10:259-64.

² Blake G, et al. Applications of Bone Densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:267-88

³ Millar P, et al. Bone mineral density—clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 159-179

⁴ Cummings S, et al. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop* 1990; 252:163-66.

⁵ Brown J, et al. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167: S1-S34.

⁶ Anónimo. Consenso mexicano de osteoporosis. *Rev Invest Clin* 2001; 53:469-95

⁷ Parra M, et al. Factores de riesgo en la osteoporosis: evidencias clínicas y epidemiológicas. *Gac Med Mex* 1994;130:231-40.

⁸ Gómez G, et al. Epidemiología de fracturas en mayores de 50 años. *Rev Mex Ort Traum* 1988;2:114-8.

⁹ Lindsay R, et al. The Role of estrogen in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:399-411.

- ¹⁰ Albright F, et al. Acute atrophy of bone simulating hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1941;1:711-16.
- ¹¹ Diaz C, et al. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
- ¹² Khosla S, et al. Effects of age and estrogen status on serum PTH levels and biochemical markers of bone turnover in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1522-57.
- ¹³ Melton F, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis Int* 2000;11:556-61.
- ¹⁴ Garrido L, et al. Age of natural menopause among women in México city. *Int J Gynecol and Obstet* 1996;53:159-66.
- ¹⁵ Bonjour J, et al. Bone acquisition in adolescence. *Osteoporosis* 1996 ; 2 :456-76.
- ¹⁶ Cummings S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339:733-738.
- ¹⁷ Dempster W, et al. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:260-62.
- ¹⁸ Khosla S, et al. The OPG/RANK/RANKL system. *Endocrinology* 2001;142:5050-55.
- ¹⁹ Riggs B, et al. Sex steroid and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
- ²⁰ Recommendations for estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11:589-600.
- ²¹ Christiansen C, et al. 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:836-41.
- ²² Prince R, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325:1189-95.
- ²³ O'Connell D, et al. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. An assesment of treatment effects. *Climateric* 1998;1:112-23.
- ²⁴ Schneider D, et al. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *JAMA* 1997;277:543-47.
- ²⁵ Greendale G, et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-72.
- ²⁶ Law M, et al. A metaanalysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997;315:841-6.
- ²⁷ Colson F, et al. Hormonal replacement therapy : wich duration is effective to reduce the incidente of fracture in postmenopausal women?. *Bone* 1998;23 :S496.
- ²⁸ Guyatt G, et al. Meta-analyses of osteoporosis therapies. *Endocr Rev* 2002;23:570-78.
- ²⁹ Bush T, et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI). *JAMA* 1996;276:1389-96.
- ³⁰ Hulley S, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary Herat disease in postmenopausal women. Hear and Estrogen/Progestin replacement study (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
- ³¹ Hulley S, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormona therapy. Heart and Estorben/Progestin replacement study follow up (HERS II). *JAMA* 2002;288:321-33.
- ³² Gallagher J. Role of Estrogens in the Management of Postmenopausal Bone Loss. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001; 27:
- ³³ 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; 288:321-33
- ³⁴ Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1998;338:736-46.
- ³⁵ Faryal S. Bone health and aging: implications for menopause. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 741-759
- ³⁶ Prestwood K, et al. Low dose estrogen and calcium have an addictive effect on bone resorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):179-83.

- ³⁷ Heller H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women, *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1237-43.
- ³⁸ Dawson B, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1140-45.
- ³⁹ Gregg E, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Int Med* 1998;129:81-88.
- ⁴⁰ Hosking D, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:458-492.
- ⁴¹ Tonino R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7 year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-15.
- ⁴² Harris S, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- ⁴³ Watts N, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542-49.
- ⁴⁴ Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE). *JAMA* 1999;282:637-45.
- ⁴⁵ Chesnut C, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
- ⁴⁶ Crandall C, et al. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Int Med* 2002; 162:2297-2309.
- ⁴⁷ Body J, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-35.