

Artículo Original

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y TIBOLONA SOBRE EL HUESO. Densidad mineral y riesgo de fractura

Camil Castelo-Branco*, M^a. Jesús Cancelo Hidalgo**

Resumen

El tratamiento hormonal (TH) produce incrementos en la densidad mineral ósea en todos los lugares del esqueleto. La reducción del riesgo de fractura ha sido documentada por datos de un metaanálisis, estudios de cohortes y el estudio WHI.

Los estrógenos son una opción terapéutica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis especialmente en la mujer con síntomas climatéricos, con la consideración de que su uso por tiempo prolongado incrementa los riesgos. Por tanto, el tratamiento debe ser individualizado valorando los posibles riesgos personales asociados a la terapia frente a los efectos beneficiosos esperados. Solo así se conseguirá obtener una continuidad en el tratamiento que lleve a conseguir el beneficio buscado en el hueso.

Por su parte, la Tibolona reduce el recambio óseo y mejora de manera significativa la DMO especialmente trabecular. Sin embargo, los estudios incluyen poblaciones pequeñas y tienen una relativamente corta duración (2 años). Los datos sobre fractura vertebral derivan de un único estudio discontinuado precozmente. No hay datos sobre fractura no vertebral.

Abstract

Hormone therapy (HT) during menopause produces increases in bone mineral density in all places of the skeleton. Randomized (including WHI) and cohort studies as well as meta-analysis reports have demonstrated a reduction in the fracture risk.

Estrogens may be considered a therapeutic option for the prevention and treatment of osteoporosis in women with climacteric symptoms keeping in mind that long term use increases the risks of such a therapy. Therefore, treatment should be individualized balancing the potential hazards versus the expected beneficial effects. Thus, only in compliant patients the treatment achieves the benefit sought in bone.

On the other hand, tibolone reduces bone turnover and improve significantly the bone mineral density and quality. However, studies include small populations and have a relatively short duration. Data on vertebral fracture derived from a single study discontinued early and there are no data on non-vertebral fracture.

1. INTRODUCCION

La disminución en la producción de esteroides sexuales por el ovario que ocurre en la peri y postmenopausia, se asocia con una rápida pérdida de masa ósea debida a un incremento en la resorción.

En las dos décadas anteriores, múltiples estudios observacionales han señalado el efecto beneficioso de la terapia hormonal (TH) en la salud de la mujer postmenopáusica, basado fundamentalmente en el alivio de los síntomas asociados a la deprivación estrogénica como síntomas vasomotores y genitourinarios. Estos estudios indicaron además un efecto preventivo de patologías

relacionadas con el envejecimiento como la osteoporosis¹. Los estrógenos han demostrado ser eficaces para incrementar la densidad mineral ósea y prevenir las fracturas, pero la información sobre los efectos secundarios de su uso durante largo tiempo ha reducido su uso para el tratamiento de la osteoporosis.

La tibolona es un esteroide sintético utilizado en el tratamiento de los síntomas climatéricos y disminución de la libido que tiene un efecto agonista estrogénico en el hueso. Aunque todavía no conocemos totalmente los mecanismos íntimos del control del remodelado óseo, si tenemos información suficiente para afirmar que los estrógenos tienen un papel relevante en la homeostasis del esqueleto y es por ello que su disminución se asocia con reducción en la masa ósea, alteraciones en la microarquitectura y aumento del riesgo de fractura.

En el siguiente capítulo, se analiza el papel de la terapia estrogénica y de la tibolona en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

*Hospital Clinic de Barcelona. Universidad de Barcelona ** Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares.

Correspondencia: Camil Castelo-Branco

Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia

Hospital Clinic. Villarroel 170 08036 Barcelona, Spain

Email: castelobranco@ub.edu

2. EFECTO DE LOS ESTROGENOS EN EL HUESO

La relación entre la privación estrogénica y el desarrollo de osteoporosis fue puesta de manifiesto en los años cuarenta, con los clásicos trabajos de Albright; sin embargo, aunque los mecanismos de acción de los estrógenos sobre el metabolismo óseo y su control no están aún totalmente aclarados constituyen un activo campo de investigación en la actualidad.

El principal efecto fisiológico de los estrógenos en el hueso consiste en bloquear la activación de la unidad metabólica ósea inhibiendo la resorción por acción en el osteoclasto. Con el descenso del nivel de estrógenos que ocurre en la menopausia, se produce un incremento del remodelado óseo con una pérdida del equilibrio entre formación/resorción, predominando esta última. La terapia hormonal disminuye los elevados niveles de resorción hasta los existentes antes de la menopausia.

2.1. Efectos directos o celulares

Entre las acciones de los estrógenos en las células óseas, se encuentran la inhibición de la resorción ósea por disminución de la síntesis y/o respuesta a interleukinas como la IL-6 y también en la IL-1 y el TNF tipo α , disminución de la diferenciación de células precursoras hacia osteoclastos por aumento de la IL-4. Entre otros efectos, producen disminución de la actividad enzimática lítica de los osteoclastos y modificaciones en los factores de crecimiento similares a la insulina IGF-I, IGFII y en el interferón tipos α , β y γ . El efecto de los estrógenos es mediado en parte por factores de crecimiento y por interleukinas como la IL tipo 6 que es un potente estimulador de la resorción ósea, bloqueando los estrógenos su síntesis por parte de los osteoblastos. Los estrógenos pueden también antagonizar los receptores de interleukina. La apoptosis de los osteoclastos también se encuentra regulada por los estrógenos. Ante niveles reducidos de estrógenos, los osteoclastos viven más tiempo y tienen una mayor capacidad de resorción. Regulan el factor de crecimiento tumoral relacionado con el sistema RANK/RANKL resultando en un descenso en la actividad de los osteoclastos. Además, estimulan la producción de osteoprotegerina (OPG) por los osteoblastos. Así, la presencia de estrógenos previene la unión del RANKL al RANK lo que resulta en la inhibición de la formación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos².

En respuesta al incremento de resorción ósea, se produce un aumento de la formación estableciéndose así un alto recambio que conduce a una pérdida ósea así como a un deterioro en la microarquitectura del hueso. En los primeros cinco años desde la menopausia, puede ser observada una sustancial disrupción de la arquitectura trabecular demostrado mediante el análisis de biopsias de cresta iliaca

utilizando técnicas de microtomografía computarizada³. Una vez rota la continuidad de una trabécula, podrá aumentarse su espesor, pero no conseguirse una nueva conectividad.

2.2. Efectos indirectos

Además, también actúan a través de mecanismos de acción indirectos como la disminución de la sensibilidad del hueso a los efectos resorptivos de la hormona paratirioidea (PTH) actuando así como agentes antiresorptivos. Producen una disminución inicial del calcio sérico y, como consecuencia, un aumento transitorio de la PTH y modificaciones secundarias en la calcitonina. Debido al aumento de la actividad 1- α hidroxilasa y por disminución del fósforo, producen un aumento de la hidroxivitamina D3. Los estrógenos además aumentan la absorción intestinal del calcio y disminuyen la excreción renal del mismo y teniendo efectos directos sobre la secreción de PTH y calcitonina.

3.- TIPO DE ESTROGENO, VIAS, PAUTAS Y DOSIS EFECTIVAS EN HUESO

3.1. Tipo de estrógeno

Prácticamente toda la información del efecto de los estrógenos en el hueso deriva del uso del estradiol y de los estrógenos conjugados equinos. Más limitada es la información que indica que la estrona aislada tiene también efecto beneficioso sobre el hueso, y parece que el estriol no tiene un evidente papel en la protección esquelética en la mujer postmenopáusica.

3.2. Vía de administración

La vía de administración, oral o transdérmica, no supone diferencias en cuanto al efecto beneficioso en el hueso⁴. La pulsoterapia estrogénica también ha demostrado una normalización de los marcadores de resorción y formación a los valores premenopáusicos después de tres meses de tratamiento a dosis de 300 μ g /día. El incremento de densidad mineral ósea con esta dosis, es similar al encontrado con 50 μ g /día de 17 β estradiol transdérmico, proporcionando diferencias significativas en la medición de la DMO respecto a los valores basales en columna y cadera en la evaluación realizada tras 56 semanas de tratamiento⁵.

3.3. Pauta

En las mujeres con útero resulta necesaria la administración de un gestágeno que contrarreste la proliferación endometrial inducida por los estrógenos. La pauta de administración del gestágeno no influencia el efecto beneficioso del estrógeno en el hueso por lo que la elección vendrá dada por las características de la mujer.

3.4. Dosis

En cuanto a la dosis, se ha establecido que un rango entre 40

y 50 pg/ml de estradiol es suficiente para obtener beneficios en el hueso, aunque un nivel seguro es de 60 pg/ml. Estudios dosis respuesta indican que las dosis diarias efectivas más generalizables serían: 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos (ECE), o bien, sus equivalentes: 0,05 mg. de 17 B estradiol transdérmico, 15 µgr de etinil estradiol oral. La dosis estándar conserva la masa ósea en al menos el 80% de las mujeres posmenopáusicas⁶. Tabla 1.

TABLA 1:

Dosis de estrógenos habitualmente utilizadas en THS

	DOSIS BAJAS	DOSIS ESTANDAR	DOSIS ALTAS
Valerianato de estradiol	1 mgr	2mgr	3mgr
Estradiol transdérmico	25-37,5µg	50µg	75-100µg
Estrógenos conjugados equinos	0,3 mg	0,625 mg	1,25 mg
Pulsoterapia estrogénica		300µg	
Tibolona	1,25 mg	2,5 mg	

Estas dosis de estrógenos y gestágenos pueden inducir algunos efectos secundarios tanto en los regímenes secuenciales como en los continuos siendo los mas frecuentes el sangrado irregular, y la tensión mamaria. Para minimizar estos efectos indeseables, se utilizan dosis bajas que han mostrado ser también eficaces en la mejora de los síntomas climatéricos y en la calidad de vida y prevenir o revertir la pérdida ósea de la postmenopausia.

La pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera se relacionan inversamente con los niveles de estrógenos circulantes, comprobándose en mujeres añosas que al conseguir niveles de estrógenos circulantes de 10 pg/ml mejoran tanto la densidad mineral ósea como la tasa de fracturas. Así, todo aumento del nivel de estrógenos, tendrá un efecto beneficioso en especialmente en las mujeres mayores, como el encontrado con dosis ultrabajas en las que se administra el 25% de las dosis estándar⁷. La edad no parece afectar la efectividad de las pautas de dosis bajas ni tampoco la densidad mineral ósea inicial interfiere con el efecto. Se ha analizado el efecto de la baja dosis de estrógenos en mujeres que tienen una baja DMO en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, utilizando ECC a dosis de 0,3 mgr/día y 2,5 mgr/día de progesterona, en mujeres con mas de 65 años y baja densidad mineral ósea, en las cuales, tras 3,5 años de seguimiento, se constata un aumento en la DMO de columna del 5% y de 1.6% en cadera, con incremento significativo en esqueleto total y antebrazo⁸.

El estudio HOPE (Women's Health Osteoporosis Progestin Estrogen), evalúa la eficacia de dosis moderadas y bajas, 0,45 mgr/día y 0,30 mgr/día, de ECE solos o combinados sobre los síntomas vasomotores, la atrofia genital, metabolismo, respuesta endometrial y densidad ósea en 2805 mujeres de 40-65 años tratadas durante dos años. Los resultados, confirman una mejora de los síntomas vasomotores y de la atrofia genital de las dosis bajas comparables a los obtenidos con dosis estándar presentando menos sangrados así como el efecto beneficioso en el perfil lipídico. Marcadores de remodelado como osteocalcina y N- telopéptido del tipo I de colágeno, fueron reducidos de manera significativa respecto a los valores basales en los grupos de tratamiento mientras que no se encontraron cambios en el grupo placebo. La DMO se incrementó tanto en columna como la valoración total⁹. Similares resultados encuentra Gambacciani¹⁰ quien indica que bajas dosis de TH fueron capaces de reducir la sintomatología climatérica produciendo un descenso de remodelado óseo y protegiendo frente a la pérdida ósea. Este autor encontró incrementos en la DMO significativos de $2.72 \pm 0.3\%$ en las mujeres tratadas mientras que las que no recibieron tratamiento estrogénico, tuvieron una pérdida en su DMO de $7.9 \pm 0.8\%$.

A pesar de la gran cantidad de bibliografía existente respecto al efecto beneficioso de las bajas dosis en el hueso, no existen estudios que relacionen las bajas dosis de TH con la prevención de fracturas.

4.- INDICACIONES / LIMITACIONES DE USO DE LA TH

Las mujeres que podrán beneficiarse de la TH serán aquellas que presenten además sintomatología climatérica, riesgo de osteoporosis.

Existe consenso generalizado en relación a que las mujeres con menopausia precoz deben ser tratadas hasta al menos, la edad teórica de la menopausia.

En el momento actual son escasas las limitaciones absolutas a la TH, quedando como tales el embarazo, el sangrado vaginal no estudiado, la hepatitis activa, el tromboembolismo venoso activo y el antecedente personal de cáncer hormonodependiente. No obstante hay circunstancias que requieren una cuidadosa valoración y consenso con la paciente como la presencia de otros cuadros patológicos como lupus o endometriosis. En mujeres tratadas con hormonas tiroideas o cumarínicos, puede ser necesario un ajuste de dosis.

5.- INICIO Y DURACION DEL TRATAMIENTO HORMONAL

La reducción de la pérdida ósea durará tanto como tiempo como se mantenga el tratamiento con estrógenos. Cuando

cesa el tratamiento, la pérdida ósea vuelve a la tasa pretratamiento por tanto, para obtener el máximo beneficio, el tratamiento debe iniciarse lo mas precozmente después de la menopausia, y mantenerse el mayor tiempo posible.

La duración optima del tratamiento, no ha sido totalmente establecida; sin embargo, los resultados del WHI sugieren que el tratamiento con estrógenos debería realizarse con la menor dosis y durante el menor tiempo posible, pero por otra parte sabemos que los periodos cortos de tratamiento no afectan positivamente a la masa ósea.

Analizando la evolución de la masa ósea de la mujer climática, se observa que durante los cinco años posteriores al momento de la instauración de la menopausia se produce una pérdida ósea equivalente al 60% del total que se pierde a lo largo de la etapa climática siendo en este tiempo cuando se produce la disrupción de la arquitectura trabecular. Una vez que las trabéculas se han roto, estas no se reconectan de nuevo lo que haría perder fortaleza al hueso a pesar de conseguir incrementos en la DMO. Por ello, el tratamiento estrogénico, al menos teóricamente, debería iniciarse lo mas precozmente y mantenerse al menos ese tiempo en las mujeres con menopausia natural y hasta los 55 años en las mujeres con menopausia precoz. Con ello se conseguiría que la pérdida de masa ósea se retrase un tiempo, teniendo así un impacto favorable sobre la posibilidad de desarrollo de osteoporosis y por tanto sobre la calidad de vida.

La utilización de TH combinada ha sido asociado a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso o enfermedad arterial coronaria, después de un año de uso, accidente cerebrovascular agudo (después de tres años de uso) cáncer de mama (después de cinco años de uso) y enfermedad de la vesícula biliar. Largo tiempo de utilización de estrógenos solos se ha asociado a un incremento de accidente cerebrovascular y enfermedad de la vesícula biliar. Según recientes reanálisis, la edad es un factor determinante en el establecimiento de los riesgos, resultando en mujeres jóvenes (50-59 años) un riesgo absoluto muy bajo¹¹. Sin embargo, incluso si el tratamiento se inicia largo tiempo después de la menopausia, se producen sustanciales ganancias de masa ósea. En el estudio Framingham, mujeres mayores, con una media de edad de 76 años y con siete o mas años desde la menopausia, tuvieron un significativo incremento de DMO frente a las no usuarias, aunque el efecto fue menos marcado en las en las mujeres más ancianas (por encima de 75 años)¹².

6.- TRATAMIENTO ESTROGENICO COMBINADO CON GESTAGENOS. EFECTO EN EL HUESO

La asociación de gestágenos no contrarresta el efecto beneficioso de los estrógenos en el hueso. Se ha descrito que los derivados de la 19-noretisterona son eficaces en prevenir

la pérdida ósea incluso cuando se asocian a bajas dosis de estrógenos¹³. Algunos estudios señalan un beneficio mayor al asociar gestágenos, mientras que otros no han logrado mostrar esta superioridad frente a estrógenos solos. Es posible que el efecto tenga que ver con el tipo de gestágeno utilizado y parece que se limita este efecto superior exclusivamente a la administración de compuestos de la familia de la 19 noretisterona. El Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial, estudio multicéntrico aleatorizado, controlado de 875 mujeres posmenopáusicas, con un promedio de edad de 56 años en las que después de tres años de seguimiento, se aprecian incrementos en la DMO en columna (3-5%) y cadera (1.7%) sin encontrar diferencias entre los grupos tratados con estrógenos solos o asociados a gestágenos¹⁴.

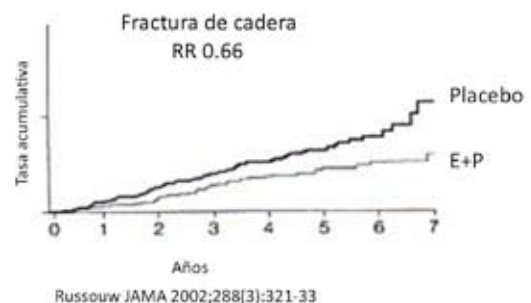
7.- ESTADO DE LA DMO PREVIA AL TRATAMIENTO

El estado de la densidad mineral ósea antes del inicio del tratamiento hormonal, no va a influir el efecto de éste. Se ha demostrado que los estrógenos administrados con y sin gestágenos aumentan la masa ósea tanto en mujeres sanas como osteopénicas e incluso en mujeres con osteoporosis y fractura (osteoporosis establecida)¹⁵.

8.- EFECTO ESQUELETICO DEL TRATAMIENTO ESTROGENICO

8.1. Efecto en la densidad mineral ósea

La administración de estrógenos, asociados o no, a gestágenos se ha mostrado altamente eficaz en la prevención de la pérdida de masa ósea tanto en menopausia natural como quirúrgica (figura 1).



Christiansen¹⁶ demostró como el tratamiento con estrógenos y gestágenos es capaz no solo de mantener sino también de incrementar la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres posmenopáusicas, frente a la disminución que sufrió el grupo tratado con placebo. Mas de 50 estudios aleatorizados, controlados con placebo han demostrado que los estrógenos solos o asociados a gestágenos incrementa la DMO en columna, con valores que oscilan entre el 4-6% y en cadera entre el 2-3%, justificándose esta diferencia por la diferente tasa de remodelado de estos lugares.

La terapia estrogénica, también se muestra efectiva en pacientes con osteoporosis establecida. Las mujeres con baja masa ósea generalmente tienen mas alto recambio y es conocido como el recambio se incrementa con la edad. Así, la mejor respuesta a los estrógenos que se observa en la mujer mayor o en mujeres con baja DMO podría ser resultado de la supresión del incremento de recambio óseo asociado a una mejora en la biodisponibilidad del calcio debida a una mejora en la absorción intestinal de la vitamina D. Utilizando doble dosis de ECE (1,2 mg/día) durante un año, en estudio doble ciego, controlado con placebo, en 21 mujeres osteoporóticas, se muestra una mejora en la DMO, más marcada en columna lumbar que en cuello femoral, así como un incremento en la absorción intestinal del calcio¹⁷. Los autores indican que el efecto beneficioso es debido a una inhibición de la resorción ósea asociado a un incremento en la secreción de calcitonina.

En 50 mujeres ancianas de más de 75 años y con “fragilidad física” de las que más del 90% eran osteopénicas u osteoporóticas, que recibieron durante nueve meses ECE 0.625 mg/día, observa un incremento de la DMO en columna lumbar de 4,3%. El aumento fue de 1.7% en cadera total y 2.3% en trocánter¹⁸ siendo estos resultados similares a los observados en estudios previos.

La respuesta a los estrógenos es independiente de la edad. Por otra parte, esta respuesta parece ser más marcada entre las mujeres de más mayores y que se encuentran más alejadas de la menopausia.

8.2 Prevención de fracturas

Estudios aleatorizados, caso control y estudios de cohorte indican un potencial efecto de la TH en la prevención de fracturas vertebrales, de cadera y antebrazo en poblaciones no osteoporóticas.

Un estudio de cohortes¹⁹ realizado en 9706 mujeres edad superior a 65 años, y cuyo objetivo principal es la evaluación de fracturas en mujeres tratadas con TH mostró en las usuarias actuales que comenzaron el tratamiento dentro de los cinco años siguientes a la menopausia, un descenso en el riesgo de fractura vertebral del 34%, de antebrazo (RR, 0.39; 95% IC, 0.24 - 0.64), de cadera (0.60; IC, 0.36 - 1.02) y de otras fracturas no vertebrales (RR, 0.66; IC, 0.54 - 0.80) cuando se compara con las no usuarias de estrógenos. La TH resulta mas efectiva en reducir el riesgo de fractura si se inicia entre los cinco años posteriores a la menopausia y si su uso se prolonga más de 10 años.

En mujeres no osteoporóticas, Komulainen²⁰ ha mostrado en un estudio aleatorizado y controlado de cuatro años de seguimiento en 464 mujeres con menopausia reciente, tratadas con 2 mgr de valerato de estradiol y 1 mgr de acetato de ciproterona al día, una reducción del riesgo con

RR 0,29 (IC 0.10-0,90).

El metaanálisis publicado por Grady²¹ concluyó que existe una reducción del 25% en el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas que han utilizado TH. Posteriormente, otro metaanálisis publicado por Torgerson²² encuentra que el uso de estrógenos solos o asociados a gestágenos por al menos un año reduce el riesgo de fractura no vertebral (RR 0,73; IC 95%: 0,56-0.94; P=0.02) En las mujeres mayores de 60 años, el efecto resultó menos marcado (RR, 0.88; 95% CI, 0.71-1.08; P =0.22)

En mujeres con osteoporosis establecida (una o más fracturas vertebrales previas) también se ha mostrado un efecto positivo de la TH en la prevención de fracturas. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 75 mujeres a las que se administró tratamiento con 0.1 mg de 17 beta-estradiol transdérmico y acetato de medroxiprogesterona oral, 11 días al mes, analizando DMO, marcadores de reemplazo óseo y estudio histomorfométrico mediante biopsia de cresta ilíaca, se demuestra un efecto favorable de los estrógenos en los parámetros analizados que se traduce en una reducción en la frecuencia de fractura vertebral en el grupo tratado frente al placebo (RR, 0.39; IC 95% , 0.16 - 0.95). De sus resultados infiere que el numero necesario a tratar (NNT) es de 7 mujeres / año para reducir una fractura vertebral²³.

Sin embargo, en algunos estudios no aparecen diferencias notables entre los grupos de tratamiento y placebo. Así, el Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS), incluyó 584 mujeres con patología coronaria, con un rango de edad de 44-79 años y que fueron tratadas con 0,625 mgr/día de estrógenos conjugados equinos y 2,5 mgr/día de acetato de medroxiprogesterona, fue comparada con un grupo placebo en un periodo de seguimiento de 45 meses. En este estudio, no se observo efecto beneficioso del tratamiento comparado con el placebo en las tasas de fractura de cadera ni en las tasas globales de fractura en este grupo de mujeres no seleccionadas por factores de riesgo de osteoporosis y que tenían un bajo riesgo de osteoporosis. Al cabo de tres años, se publicó otro análisis de estos datos, llegándose a los mismos resultados²⁴.

Una revisión de 57 estudios prospectivos con cohortes o retrospectivos con caso-control se indica la preocupación por las escasas pruebas a favor de la eficacia antifractura demostrada en las mujeres que están en tratamiento hormonal sustitutivo²⁵.

Beral²⁶ publica una revisión de cuatro estudios aleatorizados que incluye 20.000 mujeres seguidas en promedio 4,9 años, estimando una reducción de fractura de cuello de fémur de 1.7 por 1000 usuarias de edad entre 50-59 años elevándose

esta reducción a 5.5 por 1000 en mujeres de mas edad, 60-69 años. Siguiendo los criterios de la medicina basada en pruebas, el máximo nivel de evidencia sobre el efecto de la TH en la fractura se obtendría de estudio Women's Health Initiative (WHI)²⁷ llevado a cabo con el objeto de valorar los principales riesgos y beneficios para la salud de la mujer posmenopáusica del preparado hormonal combinado de uso mas habitual en Estados Unidos, 0,625 mg ECE mas 2,5 mgr de acetato de medroxiprogesterona en 8506 mujeres en el grupo de tratamiento y 8102 en el grupo placebo, con un tiempo de seguimiento de 5,2 años.

Este estudio demuestra de manera inequívoca que los estrógenos con o sin progesterona²⁸ reducen el riesgo de fractura de cadera, vertebral y otras fracturas, siendo el único tratamiento que ha demostrado este efecto en mujer no osteoporótica, con independencia del riesgo personal para fractura. La reducción encontrada fue similar a la descrita en estudios observacionales y metaanálisis previos.

Los resultados en cuanto a las fracturas indicaron que los estrógenos solos o en combinación con gestágenos reducen la tasa de fracturas de cadera y de fracturas vertebrales clínicas en un tercio en comparación con el placebo. Las reducciones de otras fracturas osteoporóticas y de fracturas totales también fueron estadísticamente significativas (Tabla 2)

Todos los tipos de terapia, vía de aplicación y pautas producen beneficio como se indica en los resultados de un estudio prospectivo de cohorte de más de un millón de mujeres (Million Women Study) las usuarias de TH tenían un significativo más bajo riesgo de fractura que las no usuarias (RR 0,62. IC 0,58-0,66)²⁹

Un metaanálisis³⁰ señala que las medidas de DMO

resultan similares comparando estudios de prevención o de tratamiento, estrógenos solos o estrógenos más gestágenos, transdérmica u oral, y diferentes tipos de gestágenos. La duración del tratamiento y la dosis si afecta el efecto en la DMO. La TH muestra una tendencia a reducir el riesgo de fractura vertebral (RR 0.66, 95% CI, 0.41-1.07) y no vertebral (RR 0.87, 95% CI, 0.71-1.08)

La protección frente a las fracturas requiere mayor tiempo de uso de TH. Estudios transversales indican que para prevenir la fractura de cadera, el tratamiento debe mantenerse entre cinco y diez años³¹.

En el Swedish Hip Fracture Study, un estudio caso-control³² sobre 1327 mujeres con edad entre 50-81 años, que habían sufrido una fractura de cadera y 3262 controles, las usuarias actuales de TH tienen un descenso sustancial en el riesgo de fractura frente a las usuarias antiguas. El RR de fractura de cadera fue 0,35 (95% IC 0,24-0,53) versus 0,76 (95% 0,57-1,01).

Estos datos indican que la TH tiene una eficacia después de la menopausia para mantener la protección frente a la fractura pero solo el uso reciente fue asociado con una óptima protección ya que después de cinco años sin utilizar TH el efecto protector disminuye notablemente. El efecto beneficioso se muestra incluso cuando el tratamiento se inicia largo tiempo después de la menopausia así, en usuarias actuales, el inicio de la terapia nueve o más años después de la menopausia proporciona una reducción del riesgo de fractura de cadera equivalente al que tienen aquellas mujeres que iniciaron precozmente tras la menopausia pero que suspendieron el tratamiento.

9.- TIBOLONA

La tibolona es un esteroide sintético, derivado de la 19-nortestosterona, y estructuralmente muy parecido a la

	Nº pacientes E+G (% anualizado)	Nº pacientes placebo (% anualizado)	RR	IC del 95% nominal	IC del 95% ajustado
Cadera	44 (0,10)	62 (0,15)	0,66	0,45-0,98	0,33-1,33
Vertebral	41 (0,09)	60 (0,15)	0,66	0,44-0,98	0,32-1,34
Otras osteoporóticas	579 (1,31)	701 (1,70)	0,77	0,69-0,86	0,63-0,94
Total	650 (1,47)	788 (1,91)	0,76	0,69-0,85	0,63-0,92

Jama 2002;288(3):321-333

TABLA 2. Resultados de fracturas estudio WHI

noretisterona y el noretinodrel, gestágenos norderivados de la primera generación. Tiene propiedades estrogénicas, gestagénicas y androgénicas. Sus efectos son producidos por la acción de sus metabolitos en diferentes tejidos. En el hueso, tiene un efecto estrogénico actuando en el receptor estrogénico³³.

10.- EFECTOS ESQUELETICOS

Estudios preclínicos señalan que tibolona previene la pérdida de masa ósea axial y apendicular producida por la castración o la baja ingesta de calcio, tanto en las ratas jóvenes como maduras y también en ratas con osteopenia establecida. De los datos experimentales se puede concluir que la tibolona es tan efectiva como los estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea secundaria al declinar de la función ovárica observándose incluso en ratas osteopénicas un incremento de la DMO y de la resistencia ósea femoral y vertebral, semejante al de los estrógenos³⁴.

En la especie humana, la acción de la tibolona sobre el sistema óseo también está mediada fundamentalmente por la unión al receptor estrogénico y la estimulación del mismo por algunos de sus metabolitos.

11.- TIBOLONA, DENSIDAD MINERAL Y MARCADORES DE REMODELADO

En general, los estudios muestran que con la tibolona se produce una disminución del remodelado óseo (disminución de la formación y de la resorción) semejante a la obtenida con los estrógenos tanto en la mujer posmenopáusica con densidad mineral ósea normal como en la paciente ya osteoporótica, volviendo el proceso de remodelado a los niveles existentes en la premenopausia³⁵.

Analizando el efecto de la tibolona en la DMO, en general, se demuestra que es capaz de inhibir la disminución de DMO y de incrementarla frente a un placebo o a un control sin tratamiento tanto en la menopausia, espontánea como quirúrgica. Tabla 3

Al igual que con los estrógenos, se ha analizado el resultado de la utilización de bajas dosis de tibolona. Bajas dosis de 1,25 mgr/día ejercen un efecto en columna y cadera similar al encontrado con la administración de dosis estándar de 2,5 mgr/día³⁶, tanto en mujeres ancianas como en mujeres jóvenes posmenopáusicas. Se ha demostrado ser efectiva en el mantenimiento de la DMO en la mujer menopausia a dosis estándar

12.- TIBOLONA Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS

Con los datos descritos acerca de la acción de la tibolona, tanto en estudios experimentales como clínicos, en los marcadores de remodelado y en la DMO, que son semejantes a los de los estrógenos y teniendo en cuenta su relación con las fracturas, cabe pensar que la tibolona puede tener un efecto similar en las mismas.

Para conocer los efectos de la tibolona en la incidencia de la tasa de nuevas fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas se inició el (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) LIFT, estudio multinacional, doble ciego, que incluye a 4000 mujeres con tibolona frente a placebo con calcio y con una duración de 3-5 años. Este estudio indica el efecto beneficioso de la tibolona en fracturas vertebrales (RR 0.59) pero ha sido discontinuado por el incremento de riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (RR=2.3, después de 2.75 años)³⁷.

Bibliografía

1. Tamborini A, Ruiz JC. Current role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis: gynecologic point of view. *Rev Med Interne*. 2004;25 Suppl 5:S580-7.
2. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003;111(8):1221-30
3. Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, Majumdar S, Link TM. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 2002;9(12):1395-406
4. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B, Whitehead MI, Stevenson JC. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994;4(6):341-8
5. Palacios S. Pulsed estrogen therapy: relieving climacteric symptoms, preventing postmenopausal bone loss. *Climacteric* 2002;5 Suppl 2:32-9
6. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, de Vernejoul MC, Cormier C, Arce JC. A combination of low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11(2):177-87
7. Simon JA, Snabes MC. Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(12):2005-20.
8. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(11):897-904

9. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16(4):372-9.
10. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1180-5
11. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3): CD004143.
12. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329(16):1141-6
13. Christiansen C, Riis BJ. 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):836-41
14. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;276(17):1389-96
15. Adachi JD, Sargeant EJ, Sagle MA, Lamont D, Fawcett PD, Bensen WG, McQueen M, Nazir DJ, Goldsmith CH. A double-blind randomised controlled trial of the effects of medroxyprogesterone acetate on bone density of women taking oestrogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(1):64-70
16. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass after withdrawal of oestrogen replacement.: *Lancet* 1981;1(8228):1053-4
17. Civitelli R, Agnusdei D, Nardi P, Zacchei F, Avioli LV, Gennari C. Effects of one-year treatment with estrogens on bone mass, intestinal calcium absorption, and 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1988;42(2):77-86
18. Villareal DT, Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Yarasheski KE, Kohrt WM Bone mineral density response to estrogen replacement in frail elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(7):815-20
19. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(1):9-16
20. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998 ;31(1):45-54
21. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1016-37
22. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2(1):7
23. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Monaco R, Gennari C. The usefulness of bone turnover in predicting the response to transdermal estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis.: *J Bone Miner Res* 1997;12(4):624-31
24. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, Cummings SR. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001;110(6):442-50
25. Reginster JY, Bruyere O, Audran M, Avouac B, Body JJ, Bouvenot G, Brandi ML, Gennari C, Kaufman JM, Lemmel EM, Vanhaelst L, Weryha G, Devogelaer JP. Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures? The Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Calcif Tissue Int* 2000;67(3):191-4
26. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360(9337):942-4
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33
28. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
29. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormonal replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003;362:419-27
30. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529-39.
31. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study *N Engl J Med* 1987 Nov 5;317(19):1169-74
32. Michaëlsson K Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *British Medical Journal* 1998;316: 1858-1863.
33. Modelska H., Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):16-23.
34. BERNING B, BENNINK HJ, FAUSER BC. Tibolone and its effects on bone: a review. *Climacteric* 2001;14:120-136.
35. MOORE R. Livial: A review of clinical studies. *Br. J. Obstet. and Gynaecol.* 1999;106 (suppl 19):1-21
36. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4717-26
37. Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ*. 2006;332(7542):667.

Tabla III. Evolución de DMO con Tibolona versus Placebo / No tratamiento

AUTOR	Diseño	TTO	Num	Lugar	Tibolona		Control	P
LINDSAY 1980	R-DC-CP 2 años	Tib/Plac	33/30	Metacarpo 3d Absorc	=		↓ 3.6%/a	<0.05
GEUSENS 1991	R-DC-CP 2 años	Tib/Plac	14/17	Columna Antebrazo	↑ =	8.0%	↓ = 2.0%	<0.001 N.S.
RYMER 1994	No R -CP Abierto 2 años	Tib/No tto	110	Columna Cuello femoral DEXA	↑ ↑	2.5% 3.5%	↓ ↓ 2.9% 3.7%	<0.001 <0.001
LYRITIS 1995	R-Abierto-CP 1 año	Tib/No tto	15/10	Radio distal Absorc	=		↓ 15.8%/a	<0.002
BERNING 1996	R-DC-CP 2 años	Tib/Plac	35/23	Columna Falange	↑ ↑	9.4% 6.8%	↓ = 6.5%	<0.01 N.S.
BJARNASON 1996	R-DC-CP 1 año	Tib/Plac (1.25 /2.5 mg Tib)	91	Columna Antebrazo	↑ ↑	5.1/5.9% 2.2/1.1% Tib 1.25/2.5 mg	↓ ↓ 0.4% 2.1%	<0.001 <0.001
STUDD 1998	R-DC-CP 2 años	Tib/Plac	45/43	Columna Cuello femoral	↑ ↑	6.9% 4.5%	↓ ↑ 2.7% 1.4%	<0.05 <0.05
PAVLOV 1999	R-DC-CP 2 años	Tib/Plac	64/43	Columna Cuello femoral	↑ ↑	7.2% 2.6%	↑ ↓ 0.9% 1.6%	<0.001 <0.001
BEARDSWORTH 1999	R-Abierto-CP 1 año	Tib/No tto	22/20	Columna lumbar Cuello femoral T Ward Trocanter	↑ ↑ ↑ ↑	3.67% 0.78% 1.99% 3.82%	↓ ↓ 0.94% ↓ 3.94% ↓ 3.51% ↓ 0.57%	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
GALLAGHER 2001	R-DC-CP Multicent 2 años	Tib/No tto	770	Columna	↑	2.5%	↓ 2.3%	<0.0001
RYMER 2001	No R -CP Abierto 8 años	Tib/No tto	39/51	Columna Cuello femoral DEXA	↑ ↑	4.1% 4.6%	↓ ↓ 7.5% 6.7%	<0.001 <0.001
RYMER 2002	No R -CP Abierto 10 años	Tib/No tto	31/26	Columna Cuello femoral DEXA	↑ ↑	4.8% 3.7%	↓ 8.5% 8.9%	<0.001 <0.001
PRELEVIC 2004	No R.CP Abierto 8 años	Tib/No tto	66	Columna Cuello Femoral	↑ ↑			<0.001 <0.001
LAZOVIC 2007	No R-CP Abierto 5 años	Tib 1,25 mg/ No tto	420	Columna Cuello Femoral	↑ ↑			<0.001 <0.001