

Instituto Nacional de Endocrinología

Terapia hormonal y calidad del hueso

Dra. CM Daysi Navarro Despaigne¹ y Dr. Orlando Nicolau Mena²

La osteoporosis es un problema de salud por su frecuencia y porque origina fracturas, lo que significa discapacidad, años de vida perdidos y necesidad de cuidado. Se conoce que el riesgo de una mujer caucásica de sufrir una fractura de cadera en su vida es del 15 % y del 5,0 para el hombre. Más de una fractura vertebral están presentes en cerca de 1/3 de las mujeres mayores de 65 años con o sin síntomas.¹⁻⁴

El objetivo del tratamiento de pacientes con osteoporosis es disminuir la frecuencia de fracturas y no solo mejorar el contenido mineral óseo, aunque esta medida constituya el estándar de oro para detectar personas susceptibles a desarrollar fracturas óseas.⁵⁻⁹

En relación con la utilidad de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre la reducción del riesgo de fractura, hasta 1999 los ensayos clínicos aleatorizados no fueron concluyentes; sin embargo, el estudio WHI (Women's Health Initiative o Iniciativa de salud para la mujer),¹⁰ suspendido en el año 2002, demostró que medicamentos como el PREMARIN (estrógenos conjugados equinos 0,625 mg) y el PREMPRO (estrógenos conjugados equinos 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg) reducen las fracturas óseas.^{6,9,11-13}

La población cubana envejece, sobre todo la mujer, quien constituye el grupo humano teórico con mayor propensión a padecer osteoporosis a partir de la menopausia, época en la que el hipoestrogenismo facilita la presencia de un conjunto de síntomas clínicos conocidos como síndrome climatérico (SC), y a largo plazo un incremento de la frecuencia de aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), osteoporosis y los cánceres de mama y endometrio, entre otros, los que originan discapacidad y mortalidad temprana.¹⁴⁻¹⁹

Dado que en nuestro medio no se conoce la magnitud de la osteoporosis posmenopáusica, ni el impacto de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre la calidad del hueso y las fracturas, nos propusimos mostrar, de manera preliminar, la experiencia acumulada en la Clínica de Climaterio y Osteoporosis del Instituto Nacional de Endocrinología, en ambos aspectos.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que consistió en la revisión de las historias clínicas de las mujeres que acudieron a la consulta de climaterio y osteoporosis del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) y del Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro" entre enero de 1997 y diciembre de 2003, a quienes se les realizó ultrasonido del calcáneo (USCAL) y/o densitometría de región lumbar (L2-L4) mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA), y que recibieron tratamiento continuado con terapia estrogénica (E) o con estrógenos progestagenos (EP) durante no menos de 1 año. El universo de análisis estuvo constituido por las historias clínicas de 42 mujeres.

Se excluyeron las historias clínicas de mujeres con afecciones y/o uso mantenido por más de 1 año de medicamentos que influyen en la calidad del hueso* y aquellas inmovilizadas frecuentemente y/o con complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. De cada historia se obtuvieron: 1) datos clínicos como edad actual, color de la piel, historia familiar de osteoporosis y/o fracturas ante mínimos traumatismos, descripción del climaterio (tipo de menopausia, tiempo de posmenopausia, etapa del climaterio), el índice de masa muscular y el tipo de medicamento recibido, 2) resultado de la densitometría (DEXA, equipo LUNAR)⁵ y/o del ultrasonido del calcáneo (equipo SONOST 2000)^{20,21} antes y después de la aplicación de la terapia hormonal. En ambas técnicas la densidad ósea se enuncia como normal, osteopenia u osteoporosis.

Se consideraron como normal a valores de T score mayor o igual a 1,4 desviaciones estándares (DE), osteopenia a valores T score entre 1,5 y 2,4 DE y osteoporosis cuando el T score fue igual o mayor a 2,5. En este estudio las 2 últimas categorías fueron agrupadas como mala calidad del hueso.

Como grupo control para comparar el efecto de la THR, se empleó un grupo de pacientes que recibieron como tratamiento orientaciones acerca del estilo de vida, calcio y vitamina D.

Los medicamentos empleados fueron indistintamente, según la disponibilidad como estrogénoterapia, estrógenos conjugados equinos 0,625 mg/día o valerato de estradiol 2 mg/día. Como terapia combinada, estradiol 2,0 mg más acetato de noretisterona 1,0 mg, o estrógenos conjugados equinos 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 5,0 mg.

Análisis estadístico

Los datos se procesaron con el programa SPSS mediante el empleo de estadística descriptiva: distribución de frecuencia (variables cualitativas) y promedio y desviación estándar (variable cuantitativas). El efecto de la terapia hormonal sobre la calidad del hueso se analizó como diferencias entre resultados basales y postratamiento entre las mujeres con terapia estrogénica y el control.

Resultados

Características generales y del climaterio del grupo: estuvo constituido por mujeres con la piel blanca en el 78,85 % (n =31) y el 69,3 (n =25); con edades entre 50 y 59 años el 66 % (n = 23). El índice de masa corporal mostró que el 7,70 % eran bajo peso, y fue similar la de mujeres normo y sobre peso 46,6

respectivamente. No hubo mujer con antecedente personal de fractura, y los antecedentes familiares ocurrieron en el 17,31. El 94,2 de las mujeres eran posmenopáusicas; de ellas, el 51,9 se encontró en la etapa tardía y el 42,3 en la precoz.

Según el tipo de menopausia, el 48,07 % de la muestra presentó menopausia natural y en el 46,13 fue quirúrgica.

Calidad del hueso: En 32 mujeres se realizó USCAL y a 10 de ellas, DEXA. De las pacientes a las que se les realizó ultrasonido, el 31,2 % presentó buena calidad de hueso, y el 68 mala calidad, expresada como osteopenia en el 50 % y osteoporosis en el 18,8. En el grupo en que la medición densitométrica se realizó por DEXA, la calidad de hueso fue normal en el 8,3 % de las pacientes, y existió la presencia de mala calidad ósea en el 91,4, osteopenia en el 42,0 y osteoporosis en el 50,0.

Aunque sin diferencias significativas, las mujeres con menopausia quirúrgica mostraron tendencia a tener peor calidad del hueso que aquellas con menopausia natural (72 vs 70 % [p>0,05]).

Respuesta terapéutica: Como se muestra en la tabla, recibieron terapia hormonal 30 mujeres. Como respuesta al tratamiento con independencia del método empleado para el diagnóstico de la calidad del hueso, hubo mejoría en el 16,6 % del grupo, pues 2 mujeres pasaron de osteopenia a normal y 4 de osteoporosis a osteopenia. Una de las pacientes del grupo control empeoró su calidad ósea, lo que significó un incremento de mala calidad del 8,3. Durante el tiempo de seguimiento (media 2 años) no se han producido fracturas óseas clínicas.

Tabla. Cambios en la calidad del hueso en el grupo control y en las mujeres bajo terapia hormonal

Método diagnóstico	Grupo THR (n=30)		Grupo control (n=12)	
	Inicial	Postratamiento	Inicial	Final
US calcáneo				
Normal	9	10	4	3
Osteopenia	10	10	3	3
Osteoporosis	3	2	1	2
DEXA				
Normal	1	2	1	1
Osteopenia	4	6	3	3
Osteoporosis	3	0	0	0

Discusión

Hasta el presente se han ensayado y puesto en práctica diferentes tipos de tratamientos para la osteoporosis. Los investigadores que estudian este tema reconocen como el aspecto más importante la prevención de esta entidad, y para lograrla es imprescindible: a) obtener un pico de masa ósea adecuado, b) evitar las causas y los factores conocidos que afecten la masa ósea, c) preservar la integridad estructural del esqueleto y d) prevenir fracturas.^{6,22}

Según su probable mecanismos de acción, los diferentes tipos de medicamentos empleados para el tratamiento de la osteoporosis pueden ser clasificados como: 1) antirresortivos, entre los que se encuentran los estrógenos^{23,24} y la calcitonina, que es la más potente sintética de salmón,²⁵ los bifosfonatos como el alendronato y el risedronato,^{26,27} y los moduladores selectivos del receptor de los estrógenos (SERMS)^{28,29} y 2) los estimuladores de la formación ósea como la hormona paratiroidea.³⁰

La THR ha demostrado ser eficaz para mejorar la densidad o contenido mineral óseo, reducir el número de fracturas óseas, así como para mejorar otras consecuencias del hipoestrogenismo posmenopáusico. Este proceder terapéutico es, además, poco costoso, aunque por su efecto adverso sobre el tejido mamario, al aumentar probablemente el riesgo para cáncer de mama, se limita su uso por los largos períodos de tiempo necesarios para prevenir fractura por osteoporosis.^{6,8,10,23,24}

Los resultados de nuestra investigación apoyan la utilidad del tratamiento estrogénico (para las mujeres sin útero) y combinado estrógeno/progestageno (para las mujeres con útero) para preservar la masa ósea, y hasta el presente sin los efectos indeseables reportados por el WHI.¹⁰

Los estudios aleatorizados doble ciego son los que aportan las mejores evidencias acerca de los beneficios de un determinado proceder terapéutico, lo que tiene valor limitado desde el punto de vista clínico, donde la atención médica debe ser individual. En estos casos, para determinar la utilidad terapéutica se emplea el número de pacientes a tratar, es decir, cuántas personas o individuos deberán recibir tratamiento para lograr un resultado positivo, según Ávila,¹¹ manteniendo el medicamento por 5 años. Sería necesario tratar a 30 mujeres; por esta razón consideramos nuestros resultados como preliminares, aunque es importante destacar que en última instancia la decisión y la utilidad de cualquier decisión terapéutica dependerá, entre otros aspectos, de la experiencia del médico, del acceso al fármaco, de los miedos y temores y del estado general del paciente, tomados todos en cuenta cuando se decidió la conducta terapéutica en el grupo de mujeres que reportamos en este artículo.

Como expresamos anteriormente, el objetivo básico del tratamiento de la osteoporosis es evitar la fractura, aunque algunos investigadores consideran que es importante mejorar la calidad ósea. Para esto se basan en el incremento de la densidad mineral ósea diagnosticada con el empleo de la densitometría dual de rayos X. Como el ultrasonido del calcáneo refleja no solo la densidad sino además la calidad del hueso,^{20,21} sería válido utilizar este proceder diagnóstico para evaluar la respuesta terapéutica de la osteoporosis; en este sentido, nuestros resultados, aunque modestos y preliminares, apoyarían este otro uso.

En conclusión, podría considerarse que estos resultados iniciales muestran nuestra experiencia acerca del beneficio de la THR sobre la calidad del hueso y refuerzan la necesidad de continuar aumentando el número de mujeres y el tiempo de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. De Late C, Reeve J. Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe. *Osteoporosis* 2001;1:585-97.
2. Díaz M, Moro M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz M, editor. *Actualización de osteoporosis*. Editorial FHOEMO;2001.p.3-11.
3. Morales J, Gutiérrez S. The burden of osteoporosis in Latin América. *Osteoporos Int* 2004;15(8):625-32.
4. Wasnich R. Vertebral fracture epidemiology. *Bone* 1996;18(3):1798-838.
5. Miller PD, Zapalowsky C, Kulak C, Bilezikian A. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1867-71.
6. Díaz Curiel M. Tratamiento de la masa ósea en el climaterio. *Rev COG* 2002;11(5):51-5.
7. Escobar F, Muñoz M, Torres E, De la Higuera V, Fernández D. Hueso: tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinol Nutric* 2004;51(2):37-41.
8. Davidson M. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003;48(1):39-54.
9. Reunir PJ. Evidence based medicine and osteoporosis. A comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999;3(2):22-9.
10. Writing group for the women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.
11. Ávila H. Efectividad del tratamiento en la osteoporosis. En: *Medicina basada en la evidencia. Principios básicos y aplicación clínica*. Pascual Sánchez, editor: México. Ciencia y Cultura Latinoamericana 2000.
12. Calaf J. Osteoporosis y menopausia: Tratamiento y prevención. En: Cabero L, Vanrell J, Cabero A, Balasch J, Calaf J, editores. *Endocrinología, ginecología y reproducción humana*. Ediciones Ergon 2000:179-84.
13. Muñoz M, Mezquita P. New approaches to the role of estrogens in bone metabolism. *Med Clin (Barc)* 1999;113(8):292-3.
14. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud de Cuba (2000). En línea 3 de julio del 2003. Disponible en URL: <http://www.infomed.sld.cu>
15. Barreira E, Delezé M, Morales J. Pérdida de masa ósea durante el climaterio. *Rev Endocrinol Nutric* 2000;2(8):43-7.
16. Manolagas S. Estrogens and osteoporosis. En línea 5 de junio de 2004. Disponible en URL: www.medscape.com
17. Navarro D, Artiles L. La menopausia no es el fin de la vida. *Sexol sociedad* 1996;2:35-9.
18. Arzac J. Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Endocrinol Nutric* 2000;2(8):73-6.
19. Padrón R. Osteoporosis: un problema de salud en aumento. *Rev Cubana Endocrinol* 2001;12

(2):69-70.

20. Martínez G, Carranza F. Atenuación ultrasónica de calcáneo: precisión y correlación con la absorciometría doble de rayos X lumbar y antebrazo. *Rev Endocrinol* 2000;47(4);103-07.
21. Vinicio C. El ultrasonido cuantitativo en el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Colomb Osteol Metab Miner* 2002;11:53-8.
22. Molina A. Medidas no farmacológicas: nutrición y ejercicio. En: Díaz M, editor. Actualización de osteoporosis. Editorial FHOEMO;2001.p.83-91.
23. Dueñas J. Terapia hormonal sustitutiva. En: Díaz M, editor. Actualización de Osteoporosis. Editorial FHOEMO;2001.p.103-9.
24. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
25. Muñoz M, Mezquida P. La calcitonina. *Drugs Today* 1999;35(Suppl 1):1-12.
26. McClung M, Gensens P, Miller P. The hip intervention program study group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl Med* 2001;344:333-40.
27. Ettinger B, Black D, Mirtlak B. The multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
28. Barret E, Grady D, Sashegyi A. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:847-57.
29. Spencer C, Morris E, Rymer J. Selective estrogen receptor modulators: women's panacea for the next millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:763-70.
30. Neer R, Amaud C, Zanchetta J. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;334:1434-41.

Recibido: 8 de marzo de 2005. Aprobado: 22 de abril de 2005.

Dra. *Daysi Navarro Despaigne*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Email: dnvarro@inend.sld.cu

*Afectan la calidad del hueso: 1) medicamentos como glucocorticoides, heparina, hormonas tiroideas, antitiroideos, anticomiciales, diuréticos que produzcan calciuria, litio, antiácidos magnesiados o fijadores de fosfatos, quimioterapia, tetraciclinas, agonistas y antagonistas de la GNRH, 2) afecciones como: síndromes de mala absorción, hepatopatía crónica o cirrosis biliar primaria, acromegalia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo, enfermedad de Cushing, insuficiencia suprarrenal y espondilitis anquilosante.

¹ **Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesora Titular.**

² **Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey.**