



Actualidades en terapia hormonal estrogénica y osteoporosis posmenopáusica

Víctor Claudio Rivera Márquez,* José Halabe Cherem*

RESUMEN

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético generalizado que se distingue por masa ósea disminuida y deterioro de la calidad del tejido óseo, con aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y mayor riesgo de fractura. La osteoporosis postmenopáusica afecta a un subgrupo de mujeres con edades entre 51 y 75 años y se distingue por pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. En el presente artículo se revisa la terapia hormonal sustitutiva como tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, así como otras opciones de tratamiento.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica, tratamiento, terapia hormonal estrogénica.

ABSTRACT

Osteoporosis is defined as a generalized skeletal disorder characterized by a reduced bone mass and deterioration of bone tissue quality, with subsequent increased bone fragility and a higher risk of fracture. Postmenopausal osteoporosis occurs in a subgroup of 51-75 years old women and is characterized by accelerated and disproportioned loss of trabecular bone. This article reviews hormone replacement therapy as treatment of postmenopausal osteoporosis, as well as other options of treatment.

Key words: postmenopausal osteoporosis, estrogen hormone therapy.

En la actualidad se define a la osteoporosis como un trastorno esquelético generalizado que se distingue por masa ósea disminuida y deterioro de la calidad del tejido óseo, con aumento subsecuente de 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, ésta no representa completamente los cambios en la arquitectura ósea que son los responsa-

bles de la fragilidad.² La DMO se relaciona fuertemente con la fuerza ósea *in vitro* y es un buen factor de predicción de fracturas; sin embargo, el hueso es un órgano dinámico que se encuentra en constante reestructuración, razón por la cual utilizar exclusivamente la DMO para el diagnóstico de osteoporosis se ha considerado una medida arbitraria.³ En 1994 la Organización Mundial de la Salud definió a la 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 de predicción de la DMO de fracturas.

En los últimos años se ha considerado a la osteoporosis un problema mayor de salud pública; en Estados Unidos afecta cada año a más de 1.5 millones de personas con, al menos, una fractura relacionada con osteoporosis, con dolor, deformidad y pérdida de la independencia. Además, se calcula que los gastos anuales ocasionados por fracturas relacionadas con la osteoporosis serán de 240 mil millones de dólares para el año 2040.⁴ En Canadá, se estima que 40% de las

* División de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

Correspondencia: Dr. José Halabe Cherem. División de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, CP 06720, México, DF. Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en Internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

mujeres sufrirá una fractura después de los 50 años de edad y, en México, a pesar de no tener aún estadísticas respecto a esta enfermedad, se calcula que dadas las condiciones socioeconómicas, el impacto de las fracturas, principalmente las de cadera, será de mayor morbilidad y mortalidad.^{5,6} En México, se reporta una tasa de mortalidad por causas vinculadas con la osteoporosis de 1.8 por cada mil defunciones. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reportan 160 fracturas por cada 100,000 derechohabientes mayores de 50 años y en todo el Sistema Nacional de Salud se reportan de 20,000 a 30,000 fracturas de cadera por año. Otro estudio de la Secretaría de Salud reportó a la fractura de cadera como la cuarta causa de hospitalización en sujetos 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 afecta a ambos sexos y se asocia con la edad. La osteoporosis secundaria es la que se relaciona con otras enfermedades, principalmente endocrinas o crónico degenerativas.⁹

La osteoporosis posmenopáusica se describió por primera vez en 1882, cuando Bruns notó la existencia de fractura de cadera con una relación mujer:hombre de 6:1 y en 1940 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, ésta es mayor en hombres que en mujeres hasta en 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 La masa ósea pico se alcanza, en la mujer, entre la menarquia y el inicio de la cuarta década de la vida y se conserva prácticamente constante hasta el inicio de la insuficiencia ovárica, cuando el hipoestrogenismo ocasiona alteraciones en la remodelación ósea, 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 morir

de una fractura de cadera en una mujer de 50 años 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

La menopausia es un episodio natural y único en la vida de la mujer, corresponde al último sangrado uterino y se considera después de un año de amenorrea. La menopausia se debe a la disminución y posterior cese de las funciones gametogénicas y hormonales de los ovarios. En la mujer mexicana, la menopausia ocurre alrededor de los 49 años, y varía de acuerdo con factores étnicos y ambientales.¹⁴ Está precedida por un periodo de duración variable llamado perimenopausia, que se inicia seis u ocho años antes de la aparición de signos y síntomas causados por el hipoestrogenismo y concluye 12 meses después del último periodo menstrual; en este periodo se reporta disminución de la densidad mineral ósea en algunos sitios.¹⁵

En las mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, el riesgo relativo de fractura de cadera o vertebral aumenta a 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 5 pg/mL. Las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) iguales o mayores a 1 µg/dL se asocian con riesgo relativo de 2 para fractura de cadera y de 2.3 para fracturas vertebrales.¹⁶

La osteoporosis posmenopáusica afecta a un subgrupo de mujeres con edades entre 51 y 75 años y se distingue por 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 de edad aumenta la incidencia de fracturas de cadera, lo cual ocasiona mayor morbilidad y mortalidad. En este tipo de osteoporosis también ocurre disminución de la actividad de PTH para compensar el aumento de la resorción ósea.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA: ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS EN EL HUESO

La reestructuración (remodelación) ósea está constituida por un proceso de formación y otro de resorción; el desequilibrio en los mismos lleva a la osteoporosis. El proceso de resorción ósea está controlado por la

interacción entre las células osteoblásticas y osteoclásticas. Los osteoclastos son los encargados de la resorción (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 proosteoclastos, estimula todos los aspectos de la actividad osteoclástica: aumento de la diferenciación y de la actividad, así como disminución de la apoptosis. En esta interacción intervienen otros factores como la osteoprotegerina (OPG), que evita la activación de los osteoclastos, así como el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), que incrementa la replicación osteoclástica. En esta compleja interacción intervienen de manera aún no precisada las citocinas, como las interleucinas (IL) 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) y prostaglandina E2 (PGE2) que aparentemente incrementan la activación osteoclástica.¹⁸

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

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 IL-1, IL-6, PGE2 y $\text{TNF}\alpha$, lo cual, en conjunto, frena la diferenciación y activación de los proosteoclastos. 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).

La pérdida ósea en la osteoporosis posmenopáusica se divide en dos fases: la primera es una pérdida rápida de hueso trabecular (cuatro a ocho años después de la menopausia) que se debe a la falta de regulación de estrógenos sobre la remodelación ósea 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

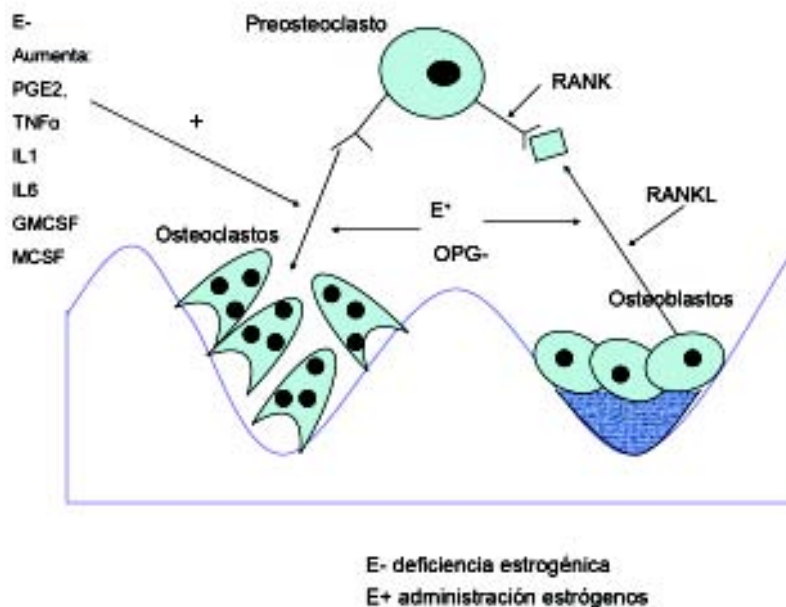


Figura 1. Acciones estrogénicas en el hueso.

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 el manejo de los padecimientos asociados con 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 *Food and Drug Administration* (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 ventajas²⁰ (cuadro 1).

Cuadro 1. Dosis de estrógenos aprobados por la FDA para prevención de osteoporosis

Estrógeno	Nombre comercial	Dosis
Oral		
Estrógenos equinos conjuados	Premarin	0.625 mg/d
Estrógenos esterificados	Estratab	0.3 mg/d
Estropipate	Ogen	0.75 mg/d durante 25 d/mes
	Ortho-Est	0.75 mg/d durante 25 d/mes
Etinil estradiol	femhrt	5 mg/d
17beta-estradiol	Activella	1 mg/d
	Estrace	1-2 mg/d
Transdérmico		
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.

La utilidad 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 de la WHI (*Women's Health Initiative*) existían pocos estudios prospectivos donde se lograra demostrar disminución del número de fracturas, pero el uso de los mismos se encontraba ampliamente aceptado en la comunidad médica, no sólo por sus efectos óseos, sino por un probable efecto cardioprotector y mejoría en la calidad de vida.²²

EFFECTO DE LA THS EN LA MASA ÓSEA

La THS alcanza el valor máximo de masa ósea a los dos años de tratamiento y permanece estable mientras dure el mismo, razón por la cual el efecto benéfico de la misma varía de acuerdo con las distintas etapas de la menopausia en que sea administrada. La evidencia clínica en 55 ensayos aleatorizados controlados indica que la THS conserva o incrementa en el corto plazo la masa ósea en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis. El efecto es mayor en la columna lumbar y menor en el antebrazo o la cadera, probablemente debido a la mayor proporción de hueso trabecular en la 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 tres años de la posmenopausia y administrarse durante aproximadamente 10 años; sin embargo, esto aumenta los factores de riesgo que se han mostrado en la WHI.²⁴ El seguimiento de las mujeres que participaron en el estudio PEPI no mostró aumento en la DMO después de lo ganado durante los tres primeros años de tratamiento.²⁵

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

EFFECTO DE LA THS EN LA INCIDENCIA DE FRACTURAS

La disminución de la masa ósea se considera un marcador de riesgo de fracturas; sin embargo, su existencia no es una predicción absoluta ya que deben estar asociados otros factores de riesgo intra y extraesqueléticos.

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 metanálisis de este tipo de estudios, se estimó una media de reducción de fractura de cadera del 25% y de fracturas vertebrales del 30%, con promedio de seis a siete años de tratamiento y el efecto benéfico desaparecía después de varios años de haberlo suspendido. Sin embargo, en este metanálisis se comenta que la mayor parte de los estudios se realizaron 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 Los cuadros 2 y 3 muestran los resultados de este estudio en cuanto al riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales con tratamientos hormonales, moduladores selectivos de receptores estrogénicos y otros.

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 cuatro distintos regímenes de THS; sin embargo, después de tres años no se reportó ninguna reducción significativa de la incidencia de fracturas.²⁹

Los estudios HERS I y HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) evaluaron a 2,763 mujeres posmenopáusicas (edad media de 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} (cuadro 4).

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

Cuadro 2 Metanálisis de fracturas vertebrales

	Estudios (n)	RR (IC 95%)	% reducción de riesgo	Valor p RR	Valor p heterogeneidad
Alendronato 5-40 mg	8 (9360)	0.52 (0.43-0.65)	48	< 0.01	0.99
Risedronato	5 (2604)	0.64 (0.54-0.77)	36	0.01	0.89
Etidronato 400 mg	9 (1076)	0.63 (0.44-0.92)	37	0.02	0.87
Raloxifeno	1 (6828)	0.60 (0.50-0.70)	40	0.01	-
TRH	5 (3117)	0.66 (0.41-1.07)	34	0.12	0.86
Calcio	5 (576)	0.77 (0.54-1.09)	23	0.14	0.40
Vitamina D	8 (1130)	0.63 (0.45-0.88)	37	< 0.01	0.16
Calcitonina	1 (1108)	0.79 (0.62-1.00)	21	0.05	-

Endocr Rev 2002;23(4).

Cuadro 3 Metanálisis de fracturas no vertebrales

	Estudios (n)	RR (IC 95%)	% 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 (6961)	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	-

Endocr Rev 2002;23(4):570-8.

Cuadro 4. HERS y HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*)

Riesgo o ventaja	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 más en 10,000 mujeres
Accidente cerebrovascular*	1.09 o aumento de 9%	17 casos más en 10,000 mujeres
Tromboembolismo venoso	2.08 o aumento en 108%	18 casos más en 10,000 mujeres
Fracturas de cadera*	1.61 o aumento de 61%	18 casos más en 10,000 mujeres
Cáncer de colon*	0.81 o disminución de 19%	6 casos menos en 10,000 mujeres

*Valores no significativos.

Cuadro 5. *Women's Health Initiative* (EEC + MPA)

Riesgo o ventaja	Riesgo relativo	Riesgo absoluto anual
Ataque cardíaco	1.29 o aumento de 29%	7 casos más en 10,000 mujeres
Cáncer de mama	1.26 o aumento de 26%	8 casos más en 10,000 mujeres
Accidente cerebrovascular	1.41 o aumento de 41%	8 casos más en 10,000 mujeres
Tromboembolismo venoso	2.11 o aumento en 111%	18 casos más en 10,000 mujeres
Fracturas de cadera	0.66 o disminución de 33%	5 casos menos en 10,000 mujeres
Cáncer de colon	0.63 o disminución de 37%	6 casos menos en 10,000 mujeres

Cuadro 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 colorrectal	-6
Cardiovasculares	+7
Cerebrovasculares	+8
Tromboembólicos	+8
Cáncer mamario invasor	+8
Combinados	+19

WHI. JAMA 2002;288:321.

- DMO con una T score menor a -1.5 con factores de riesgo.
- DMO con una T score menor a -2 en ausencia de factores de riesgo.
- Iniciar la THS lo más pronto posible y por periodos de aproximadamente 10 años.

El ensayo clínico aleatorizado más extenso y que ha cambiado completamente las indicaciones y riesgos en la THS es la WHI. Éste es un estudio prospectivo que se realizó patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud e incluyó 16,608 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años. El objetivo del estudio consistió en investigar las ventajas y riesgos de los estrógenos equinos conjugados (EEC 0.625 mg/

día) con acetato de medroxiprogesterona (MPA 2.5 mg/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 las ventajas. Estos riesgos incluyeron el aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardíaca, eventos vasculares cerebrales y trombosis venosa profunda. Los datos con respecto a las fracturas demostraron disminución del riesgo de fractura de cadera (RR=0.66) y otras fracturas osteoporóticas, incluso las fracturas vertebrales (RR=0.66). El brazo de estrógenos solos fue cancelado dos años después, en el 2004, dado que también los riesgos superaron las ventajas; sin embargo, aún no se encuentran detallados los datos sobre fracturas.³³ (cuadros 5 y 6).

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

- Síntomas vasomotores y urogenitales relacionados con la menopausia.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis en los casos en que otras opciones no sean posibles.
- Indicar la menor dosis durante el menor tiempo posible, de acuerdo con las metas terapéuticas.

- Evaluar el perfil de riesgo-ventaja en cada caso.

OTRAS OPCIONES PARA LA PREVENCIÓN

Después de los riesgos revelados de la THS, en la osteoporosis posmenopáusica se han tomado en cuenta otras opciones farmacológicas y no farmacológicas.

Opción no farmacológica

Dieta

La dieta adecuada debe contener la cantidad de calorías necesarias para reponer el gasto energético. Es importante cubrir los requerimientos básicos de calcio y vitamina D.³⁴

Calcio

Cubrir los requerimientos de calcio diarios es una parte muy importante en el mantenimiento del hueso, especialmente durante la menopausia. La ingestión de complementos con calcio reduce la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con baja ingestión de calcio, así como en las mujeres sanas en etapas tempranas de la menopausia.³⁵ En un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó tres distintas dosis de 17 β estradiol con complementos de calcio (1500 mg/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 sólo en la disminución de la resorción y no en la formación ósea.³⁶

En la indicación de complementos de calcio es necesario tomar en cuenta el tipo de formulación, la más utilizada es el citrato de calcio que tiene la ventaja de que su absorción no depende del pH gástrico, mientras que en el carbonato de calcio sí influye, por lo que debe administrarse postprandialmente. Algunos otros productos tienen solubilidad escasa, por lo que se recomiendan las presentaciones masticables. Cada caso debe considerarse en particular, evaluando datos de mala absorción intestinal, insuficiencia renal o litiasis renal, entre otros.³⁷

Vitamina D

Las deficiencias subclínicas de vitamina D son frecuentes y pueden contribuir a la aparición de osteoporosis, ya que la vitamina D, entre otras funcio-

nes óseas, estimula la absorción de calcio. En los adultos mayores la exposición solar se reduce, lo cual puede contribuir a la disminución de vitamina D, razón por la cual se recomienda una ingestión diaria de 800 UI, ya sea contenida en los alimentos o mediante complementos.³⁸

Ejercicio y disminución en el consumo de tabaco

La práctica de caminata durante más de 30 minutos en mujeres posmenopáusicas incrementa la masa ósea y reduce las fracturas de cadera.³⁹ El tabaco disminuye la masa ósea incluso en 10% porque acelera el metabolismo de los estrógenos y, por lo tanto, disminuye las concentraciones en suero de los mismos.

Tratamiento farmacológico

Debe prescribirse exclusivamente a mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de llegar a padecer osteoporosis o con osteoporosis establecida. Además de la THS, actualmente se administran los bifosfonatos, 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, incrementan la apoptosis de los mismos y disminuyen la resorción ósea. Los bifosfonatos estudiados hasta este momento son el alendronato y el risedronato.

Varios estudios han demostrado la eficacia del alendronato en el largo plazo, con 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 la columna y 51% para la cadera. Los efectos adversos más importantes son en la vía digestiva superior (esofagitis), por lo que el tratamiento debe individualizarse; el reflujo gastroesofágico se considera una contraindicación relativa.^{40,41}

El risedronato también ha demostrado su efecto en la reducción de fracturas en un rango del 41 al 61% en cuerpos vertebrales y 47% en el cuello femoral. A diferencia del alendronato, con el cual disminuye el riesgo de fractura después de un año de tratamiento, el efecto del risedronato se manifiesta a partir del segundo año.

En un estudio que comparó al risedronato con placebo, no se observó significado estadístico en cuanto a efectos gastrointestinales.^{42,43}

SERM

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que, al unirse a los mismos, inhibe la resorción ósea y aumenta la densidad mineral ósea, sin efecto en los receptores endometriales. Los estudios con este fármaco han demostrado que reduce incluso en 49% las fracturas de columna; sin embargo, no se ha demostrado reducción en las fracturas de cadera. El raloxifeno también 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 ejerce su efecto al unirse a receptores en los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea.

El estudio clínico más importante efectuado con calcitonina demostró una ligera reducción en el riesgo de fractura vertebral, pero sin ningún efecto en la cadera. La calcitonina también tiene efecto analgésico, probablemente mediado por 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 aleatorio de 1,637 mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas, se observó 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 8.3% más la DMO. Las desventajas de este fármaco son: la vía de administración (parenteral), el alto costo y probables efectos adversos, como el osteosarcoma aún no demostrado en humanos, sólo en ratas.^{46,47}

CONCLUSIONES

El diagnóstico de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas no debe basarse exclusivamente en

la densitometría ósea; primero deben 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 útil en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica; sin embargo, debe prescribirse con precaución evaluando riesgos y ventajas. 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 la prevención, que en este caso se orienta a las medidas dietéticas, de ejercicio y a la modificación de factores de riesgo.

REFERENCIA

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 North Am* 1998;27:267-88.
3. Millar P, et al. Bone mineral density—clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:159-79.
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;252:163-6.
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 GF, 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 North Am* 1998;27:399-411.
10. Albright F, et al. Acute atrophy of bone simulating hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1941;1:711-6.
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 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;339:733-8.
17. Dempster W, et al. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:260-2.
18. Khosla S, et al. The OPG/RANK/RANKL system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5.
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 assessment of treatment effects. *Climacteric* 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: which duration is effective to reduce the incidence of fracture in postmenopausal women? *Bone* 1998;23:S496.
28. Guyatt G, et al. Meta-analyses of osteoporosis therapies. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
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 heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
31. Hulley S, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/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. *Rheum Dis Clin North Am* 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 Engl J Med* 1998;338:736-46.
35. Faryal S. Bone health and aging: implications for menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:741-59.
36. Prestwood K, et al. Low dose estrogen and calcium have an additive 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;338:458-92.
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 risedronate 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;88:542-9.
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;162:2297-309.
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.