

## AVANCES

# Esteroides sexuales, terapia hormonal sustitutiva y prevención de las fracturas: perspectivas actuales

J. Balasch

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia. Facultat de Medicina-Universitat de Barcelona. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

## INTRODUCCIÓN

Fue Fuller Albright, en la década de los años cuarenta, el primero en destacar los posibles efectos adversos del déficit de esteroides sexuales, tanto en el varón como en la mujer<sup>1-3</sup>. Este autor señaló que la prevalencia de ovariectomías entre las mujeres con osteoporosis era superior a la esperada y que, de manera casi invariable, la cirugía había tenido lugar en edades más jóvenes que la media de edad de la menopausia natural. Demostró también que el balance negativo de calcio, propio de la osteoporosis posmenopáusica, se revertía con la administración de estrógenos. De esta manera, Albright postuló que, de alguna manera, los estrógenos estimulaban la función osteoblástica, algo que aún hoy se considera como uno de los potenciales mecanismos de acción de los estrógenos sobre la masa ósea<sup>4</sup>. Por otra parte, Albright señalaba también que la disminución de andrógenos secundaria a la esterilización química o quirúrgica, o debida al incremento de la edad (aun cuando no tan universal y abrupta como la menopausia), tenía los mismos efectos adversos sobre el esqueleto que los estrógenos<sup>2</sup>.

Las mujeres posmenopáusicas y esterilizadas tienen unas concentraciones circulantes disminuidas de otros esteroides, además de los estrógenos<sup>4</sup>. Los andrógenos son los esteroides sexuales circulantes más abundantes, tanto en el varón como en la mujer. En las mujeres, los andrógenos circulan a concentraciones del orden de los nanomoles o micromoles, mientras que los estrógenos lo hacen a concentraciones del orden de los picomoles. Los andrógenos son precursores obligatorios en la biosíntesis de los estrógenos, y en la mujer son secretados por la glándula suprarrenal y el ovario, y se forman periféricamente, sobre todo por conversión, a partir del sulfato de dehidroepiandrosterona<sup>5</sup>.

Colaboración especial.

El concepto de síndrome de deficiencia androgénica es relativamente antiguo, pero en estos últimos años ha existido un renovado interés por el tema<sup>6</sup>.

El ovario premenopáusico produce cantidades significativas de progesterona durante la fase lútea de cada ciclo. Una revisión de la bibliografía de Prior<sup>7</sup> indicaba que la progesterona parece actuar directamente sobre la remodelación ósea y puede desempeñar un papel en la relación entre resorción y neoformación de hueso. Esta observación, junto al hecho de que la progestagenoterapia es esencial para la protección del endometrio en la mujer posmenopáusica que conserva su útero y recibe tratamiento con estrógenos, plantea la cuestión del posible papel de los gestágenos en la preservación de la masa ósea.

Aunque todavía no conocemos completamente el proceso de remodelación ósea o su control, existe información suficiente para llegar a la conclusión de que los esteroides sexuales desempeñan un papel importante en la homeostasis del esqueleto<sup>4,8</sup>. La falta de secreción de esteroides sexuales ováricos, sobre todo antes de la edad de la menopausia, produce una pérdida neta de tejido óseo. Cuando se administran a mujeres con déficit estrogénico, los estrógenos revierten muchos de los efectos perdidos relativos a la función ovárica. Por ello, se ha sugerido que las mujeres posmenopáusicas deberían tomar terapia hormonal sustitutiva (THS) durante el resto de su vida para la prevención de una serie de problemas, incluyendo la osteoporosis y las fracturas<sup>9-12</sup>. Sin embargo, deben tenerse en cuenta los hechos siguientes en este sentido:

1. La función ovárica es un determinante importante, pero no el único, del estado del esqueleto en la mujer de edad avanzada<sup>13,14</sup>. De hecho, las fases iniciales de la menopausia se asocian a una pérdida autolimitada de hueso, que no progresa más hasta que la edad ejerce sus efectos. Así, por ejemplo, una mujer de 70 años de edad habrá perdido el 11% de su masa ósea debido a la menopausia y el 18% por efecto de la

edad; posteriormente, el efecto del envejecimiento es el dominante. La principal conclusión es, por tanto, que el déficit estrogénico representa una de las múltiples causas de la osteoporosis involutiva y su efecto se limita esencialmente a la pérdida de hueso en las mujeres durante los primeros 5 años tras la menopausia. Otros factores relacionados con la pérdida de hueso con la edad (más que el déficit de esteroides sexuales) dominan las edades avanzadas y, por tanto, el significado de las fases iniciales de la menopausia como factor de riesgo de osteoporosis se ha sobrestimado<sup>15-17</sup>.

2. Aunque todas las mujeres posmenopáusicas tienen un déficit estrogénico, la osteoporosis se desarrolla en tan sólo el 10-20% de ellas<sup>14</sup>.

3. Las mujeres menopáusicas presentan realmente un déficit estrogénico en comparación con la época premenopáusica si el objetivo valorado es tan sólo el papel de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea. Pero si el objetivo se cambia al papel de los estrógenos en la etiología del cáncer de mama, de ovario o de endometrio, y de los miomas uterinos, las mujeres premenopáusicas resultan ser «hiperestrogénicas» y las mujeres posmenopáusicas presentan un perfil hormonal más favorable<sup>18-22</sup>.

4. Para la protección frente a las fracturas, la administración de los estrógenos debería comenzarse poco después de la menopausia y continuarse de forma indefinida, pero este empleo de la terapia hormonal sustitutiva a largo plazo se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de mama, riesgo que aumenta paralelamente a la duración del tratamiento<sup>23-27</sup>. Incluso un reducido aumento en el riesgo relativo puede tener un gran impacto sobre el número de mujeres que padecen cáncer de mama, debido a la elevada prevalencia de esta neoplasia<sup>28</sup>.

5. Existen otras opciones terapéuticas para la prevención de la osteoporosis<sup>27,29,30-32</sup>, pero dichas opciones son recomendadas por un escaso número de médicos, por lo que muchas mujeres las desconocen<sup>33</sup>.

Según lo descrito con anterioridad, los objetivos de este artículo son: *a)* analizar los efectos de los esteroides sexuales sobre la masa ósea, y *b)* analizar las potenciales implicaciones terapéuticas de la relación entre esteroides sexuales y masa ósea, destacando las limitaciones de la THS universal para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y analizando las perspectivas terapéuticas futuras.

## EFFECTOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES SOBRE LA MASA ÓSEA

La posibilidad de medir la masa ósea usando técnicas no invasivas y el desarrollo de marcadores bioquí-

micos para la valoración del proceso de remodelación ósea han permitido una evaluación detallada de la relación entre esteroides sexuales y esqueleto<sup>34,35</sup>.

## Estrógenos y hueso

Existe un importante número de estudios que han evaluado el efecto de la administración de estrógenos sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas. En general, todos los estudios han llegado a conclusiones similares: la administración de estrógenos reduce el proceso de remodelación ósea que tiene lugar en la menopausia y, de esta manera, disminuye la pérdida de tejido óseo<sup>4</sup>.

Todos los estrógenos (naturales y sintéticos, y administrados por vía oral, percutánea, subcutánea o transdérmica) parecen capaces de inhibir la pérdida de hueso siempre que se administren a las dosis adecuadas y se alcancen las concentraciones séricas apropiadas<sup>4,36,37</sup>. La dosis efectiva de estrógenos conjugados equinos es de unos 0,625 mg/día, sin que se observen efectos adicionales si se dobla esta dosis<sup>4,38</sup>. Las dosis necesarias para otros estrógenos son comparables, siendo de 1-2 mg/día para el estradiol micronizado, de 0,02 mg para el etinilestradiol, y de 0,05 mg para los parches recambiables cada 3,5 días.

Los efectos persisten mientras se mantenga el tratamiento y, cuanto más precozmente se inicia, mayor es el efecto beneficioso potencial, dado que el hueso que se ha perdido ya no puede ser reemplazado en ningún grado<sup>4,38</sup>. Por tanto, los estrógenos, al igual que otros agentes antirreabsortivos (p. ej., calcio y bisfosfonatos) actúan esencialmente evitando la pérdida del hueso remanente y es de esperar, así, que sean más efectivos cuando se emplean para la prevención (es decir, en los primeros años tras la menopausia). Sin embargo, cuando se interrumpe la THS, la pérdida de hueso se reproduce a unos índices similares a los observados tras la ooforectomía<sup>4,27,30</sup>.

Para la preservación a largo plazo de la densidad mineral ósea es necesaria la terapia estrogénica continuada; incluso 10 años de tratamiento tras la menopausia tendrán un escaso efecto residual entre las mujeres de 75 años de edad o más, que son precisamente las que tienen el mayor riesgo de fractura<sup>23,27,39</sup>. Esto es de una gran importancia, considerando que la administración de hormonas exógenas constituye un factor de riesgo de cáncer de mama<sup>19,26,28</sup>. Y lo que es aún más importante, las mujeres mayores (> 70 años) continúan perdiendo masa ósea a pesar de la THS, lo que sugiere que las causas de la pérdida de hueso a estas edades es más compleja que en los primeros

años tras la menopausia, y que los estrógenos por sí solos son incapaces de mantener la integridad del esqueleto<sup>16</sup>.

A pesar de toda la evidencia anterior, los mecanismos de acción de los estrógenos sobre el esqueleto no están aún totalmente claros. La opinión más general es que los estrógenos actúan sobre todo inhibiendo la resorción ósea, aunque algunos estudios apuntan a un efecto positivo de los estrógenos sobre la formación de hueso. Se han identificado receptores estrógenicos, aunque a bajas concentraciones, en las células de estirpe osteoblástica<sup>40,41</sup>, y por ello se postula que los efectos de los estrógenos sobre el hueso podrían ser el resultado tanto de una acción directa mediada por receptores como de una acción indirecta sobre las hormonas sistémicas<sup>8,42</sup>.

Los estrógenos pueden actuar sobre las hormonas que regulan el balance de calcio, como la calcitonina y la hormona paratiroidea<sup>38,42,43</sup>. Sin embargo, la identificación de receptores estrogénicos en las células osteoblásticas invita a la especulación sobre si los estrógenos pueden tener un efecto directo sobre el hueso en vez de afectarlo indirectamente por medio de efectos colaterales sobre otras hormonas sistémicas, como la calcitonina y la hormona paratiroidea. Sin embargo, los receptores estrogénicos están presentes en el hueso sólo a bajas concentraciones (mucho más bajas que en los tejidos reproductivos) y su significado no ha sido aún completamente demostrado<sup>17,43</sup>.

Una atractiva hipótesis es que los efectos estrogénicos están mediados por citocinas y factores de crecimiento<sup>4,17,44</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado que una serie de diferentes citocinas (principalmente las interleucinas 1 y 6, el factor estimulante de la colonia de macrófagos, el factor necrosante tumoral, el óxido nítrico), prostaglandinas (principalmente la E2) y factores de crecimiento (en especial el factor de crecimiento tipo insulina) pueden actuar sobre las células óseas<sup>4,8,17</sup>. Muchas, aunque no todas, de estas citocinas y factores de crecimiento son producidas por las células óseas y su secreción en el interior de la matriz ósea representa un mecanismo potencial para la regulación del proceso de remodelación del hueso. Diferentes estudios han planteado la posibilidad de que los estrógenos puedan actuar directamente sobre las células del microambiente óseo más que, o además de, sobre las células óseas en sí mismas<sup>4,17,42,44</sup>. Las alteraciones en la producción de citocinas dentro de la médula ósea podría tener significativos efectos paracrinicos o autocrinos sobre las células responsables de la remodelación del esqueleto. Sin embargo, el papel exacto de estos cambios no está claro aún y no se ha demostrado una relación causa-efecto entre las altera-

ciones observadas en la célula o el cultivo celular y la pérdida de hueso asociada al déficit estrogénico<sup>4</sup>. Por tanto, aunque los mecanismos autocrinos y paracrinicos como base para la acción de los esteroides sexuales sobre las células óseas han sido importante motivo de estudio durante los pasados años, la importancia relativa de cada citocina en la mediación de los efectos esteroideos sobre el hueso requieren nuevas investigaciones<sup>17</sup>.

Recientemente, el grupo de Manolagas<sup>45</sup> ha desarrollado una nueva perspectiva sobre los mecanismos celulares y moleculares por los que los estrógenos y andrógenos pueden influir sobre la homeostasis del hueso adulto y, por extensión, sobre la patogenia del desarrollo de la osteoporosis en las situaciones de déficit hormonal. Hasta la década de los noventa, la investigación sobre la fisiopatología de la osteoporosis había ido dirigida a las funciones de las células diferenciadas: las cantidades totales de hueso reabsorbido o formado por las células individuales de tipo osteoclástico u osteoblástico. Sin embargo, estas células tienen una vida media muy corta y deben ser reemplazadas de forma continuada; el número de células presentes en un momento dado depende de su índice de nacimiento (reflejo de la frecuencia de división celular de la célula precursora correspondiente) y de su vida media (reflejo del tiempo hasta su muerte por apoptosis). La importancia de la distinción entre número celular y función celular individual con frecuencia se ha visto oscurecida por el inespecífico término «actividad»<sup>45,46</sup>. La hipótesis esencial del trabajo del grupo de Manolagas es que el balance entre la resorción ósea y la formación ósea depende más del número de células participantes en estos procesos que de sus capacidades individuales.

Estudios de dicho grupo a lo largo de los últimos 10 años han demostrado que los estrógenos y los andrógenos reducen el número de ciclos de remodelado óseo por la atenuación del índice de nacimiento de los osteoclastos y osteoblastos a partir de sus respectivos progenitores<sup>45</sup>. Los estrógenos y los andrógenos ejercen sus efectos sobre la vida media de las células óseas maduras y tienen un efecto proapoptótico sobre los osteoclastos y antiapoptótico sobre los osteoblastos y osteocitos. Estos efectos se producen mediante la activación del receptor hormonal, pero lo más importante es que ello se produce de forma independiente y disociada de la actividad transcripcional desencadenada a partir de la activación del receptor cuando se emplean los ligandos sintéticos apropiados<sup>47</sup>. Se debe destacar que el receptor estrogénico tipo alfa o beta y el receptor androgénico pueden transmitir las señales antiapoptóticas con la misma eficiencia, independien-

temente de que el ligando sea un estrógeno o un andrógeno<sup>45</sup>.

Menos bien conocido en el proceso de remodelación ósea es el importante papel que pueden desempeñar las fuerzas mecánicas, sobre todo en su capacidad de modular la actividad de los osteocitos<sup>17,47bis</sup>. Hay una clara asociación entre masa muscular, las fuerzas mecánicas sobre el músculo y el hueso (sobre todo, ejercicio y gravedad) y la densidad ósea. La fuerza mecánica sobre el músculo estimula la producción de prostaglandina E2 y óxido nítrico en los osteocitos. La primera estimula la actividad de los osteoblastos, mientras que el óxido nítrico inhibe la actividad de los osteoclastos<sup>17,47bis</sup>. Por ello, el esfuerzo y la tensión musculares combinados con los estrógenos producen una respuesta osteogénica superior a la obtenida con cada uno de estos dos elementos por separado. Esto es, probablemente, el resultado del efecto anti-resortivo de los estrógenos y de la estimulación de la formación de hueso con el ejercicio<sup>47bis,48</sup>.

### Andrógenos y hueso

Los andrógenos tienen un marcado efecto sobre la fisiología del hueso y el músculo en las mujeres. Tanto por su actividad androgénica directa como por su transformación a estrógenos, los andrógenos tienen un papel modulador del ciclo de remodelación ósea.

El déficit androgénico en varones, al igual que el déficit estrogénico en mujeres, puede producir osteoporosis, y los esteroides anabolizantes de tipo androgénico se utilizan a veces en el tratamiento de la osteoporosis, si bien su uso se ve limitado por los efectos secundarios de tipo virilizante y sobre los lípidos<sup>49</sup>. La evidencia clínica de los efectos de los andrógenos sobre la masa ósea procede de las mujeres con hirsutismo, con síndrome de ovarios poliquísticos y con tumores ováricos secretores de esteroides, todas las cuales presentan con frecuencia un aumento de la densidad ósea mineral<sup>50-52</sup>. Por otra parte, sabemos que la combinación de andrógenos y estrógenos para la THS en mujeres posmenopáusicas se asocia a un incremento de la masa ósea superior al observado con los estrógenos solos; sin embargo, sus efectos sobre los lípidos son claramente adversos<sup>53</sup>. En cambio, el empleo de un análogo de la GnRH asociado a la terapia hormonal sustitutiva como prototipo anticonceptivo para la prevención del cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado para esta neoplasia se asocia a osteopenia debido a la inhibición de la producción ovárica de andrógenos<sup>54,55</sup>.

Se han identificado receptores androgénicos en los tres tipos de células óseas: osteoblastos, osteoclastos

y osteocitos, pero sobre todo en los osteoblastos. Los andrógenos estimulan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, favorecen la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y estimulan la mineralización<sup>47bis,56</sup>. Al igual que los estrógenos, los andrógenos influyen sobre el funcionalismo de las células óseas a través de sus efectos sobre los factores locales que controlan el microambiente celular óseo, tienen efectos proapoptóticos sobre los osteoclastos pero antiapoptóticos sobre los osteoblastos y osteocitos, e incrementan la fuerza y la capacidad musculares<sup>17,45,47bis</sup>. Esto último conduce a un aumento de la actividad física que conlleva la activación de la formación de hueso por el estímulo de los osteocitos. Estos efectos de los andrógenos explican su acción fundamentalmente favorecedora de la formación de hueso, si bien también pueden actuar en menor grado en los tejidos, reduciendo la resorción ósea<sup>17</sup>.

### Progestágenos y hueso

El papel de los progestágenos en la prevención de la pérdida de hueso es peor conocido que el de los estrógenos. Sin embargo, existe consenso general de que los gestágenos 19-norderivados con propiedades androgénicas, como la noretindrona y el acetato de noretindrona, a dosis más elevadas de las necesarias para la terapia hormonal sustitutiva, tienen efectos beneficiosos sobre la densidad ósea. Así, por ejemplo, pueden incrementar la densidad ósea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y paliar los efectos del déficit estrogénico en mujeres jóvenes tratadas con agonistas de la GnRH<sup>57-59</sup>. Sin embargo, los datos sobre los efectos de los progestágenos derivados del C21, como el acetato de medroxiprogesterona, son contradictorios. Así, por ejemplo, se ha descrito que, en mujeres premenopáusicas con defectos luteínicos, el acetato de medroxiprogesterona (10 mg/día; 10 días/ciclo) puede incrementar significativamente la densidad ósea vertebral<sup>60</sup>. En cambio, la administración de 20 mg/día de aquel gestágeno no pudo detener la pérdida de densidad ósea vertebral en mujeres posmenopáusicas<sup>61</sup>. Además, las mujeres premenopáusicas que utilizan el acetato de medroxiprogesterona depot como anticonceptivo, o las que toman altas dosis orales (50 mg/día) de este gestágeno por alguna enfermedad ginecológica diversa presentan una disminución significativa de la densidad ósea<sup>62,63</sup>. Los diferentes hallazgos en estos estudios indican claramente que los efectos del acetato de medroxiprogesterona sobre el hueso pueden variar de acuerdo con la dosis administrada y el estatus estrogénico de la usuaria. Cuando se administra a dosis suficientes

para inducir el hipogonadismo, el acetato de medroxiprogesterona se asocia a una pérdida rápida y significativa de la densidad mineral ósea lumbar. Esta pérdida de hueso es la consecuencia del déficit estrogénico y se produce a pesar de un aumento del peso corporal, si bien parece ser, al menos parcialmente, reversible<sup>63</sup>.

Mientras que la mayoría de datos acumulados sobre el uso de los estrógenos y el estado del esqueleto se han referido a los estrógenos aislados, la necesidad de considerar la THS combinada para todas las mujeres que conservan su útero hace que los efectos de los gestágenos deban ser analizados en este contexto. Además, debido a sus otros efectos metabólicos, existe acuerdo general de que los gestágenos por sí mismos no deben ser empleados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis<sup>64</sup>. Los ensayos clínicos han demostrado que las mujeres posmenopáusicas que reciben acetato de noretindrona asociado a los estrógenos presentan un incremento significativo de su densidad ósea mineral en comparación con las pacientes tratadas sólo con estrógenos<sup>65</sup>. En cambio, ni la progesterona micronizada ni el menos androgénico acetato de medroxiprogesterona contribuyeron significativamente a los efectos positivos de los estrógenos sobre el hueso<sup>66</sup>.

A diferencia de los estrógenos, se cree que los progestágenos influyen sobre todo en la formación ósea dentro del proceso de remodelado del hueso. Se han identificado receptores para la progesterona en los cultivos primarios de osteoblastos y osteoclastos humanos<sup>67,68</sup>. Sin embargo, no está claro si las acciones de un progestágeno sobre el hueso se deben a su actividad progestacional o a otras acciones hormonales intrínsecas. Y es que, además de su actividad progestacional, los progestágenos ejercen acciones androgénicas, corticoideas e incluso estrogénicas. Además, desde un punto de vista práctico, lo más interesante es la cuestión de si los progestágenos pueden interactuar con los efectos de los estrógenos sobre el hueso. En este sentido es de destacar un estudio donde los autores investigaron la actividad de un «progestágeno puro» (es decir, que se une solamente al receptor de progesterona), el Org 2058, sobre células de osteosarcoma osteogénico humano<sup>67</sup>. El gestágeno puro no tuvo efecto alguno sobre la proliferación celular cuando se añadió solo al cultivo. Sin embargo, en combinación con el 17-beta-estradiol presentó un fuerte acción sinérgica sobre la proliferación de las células del osteosarcoma. Lo mismo se observó cuando en el cultivo se incluyeron células primarias de osteoblasto de rata, demostrando así que las células no transformadas reaccionan de manera similar y que, por tanto, la sinergia observada es un fenómeno gene-

ral en las células osteoblásticas. Los efectos de los estrógenos y de los gestágenos sobre las células óseas sugerían la presencia de receptores específicos para estas hormonas. Por ello, los autores realizaron los estudios pertinentes para demostrar la presencia de receptores esteroideos en las células SaOS-2, y con sus resultados se podía concluir que los efectos observados de estos esteroides estaban mediados por la vía normal del receptor esteroideo<sup>67</sup>. En este sentido, son de destacar los estudios que demuestran que algunos progestágenos sintéticos ejercen sus efectos a través de la activación del receptor estrogénico (y no del de progesterona), y pueden tener un efecto doble sobre los tejidos diana de los estrógenos en el sentido de estimular el crecimiento o la diferenciación celular<sup>69,70</sup>. Estas investigaciones llevaron a la conclusión de que los progestágenos sintéticos pueden tener algunos efectos de tipo estrogénico. Es interesante destacar que los 19-norderivados, pero no el acetato de medroxiprogesterona, evidenciaron tener marcados efectos estrogénicos. En conjunto, estos estudios proporcionan la base celular para explicar los efectos positivos sobre el hueso de las combinaciones estroprogestagénicas.

## ESTEROIDES SEXUALES Y HUESO: IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La masa ósea en la mujer adulta está determinada por la interacción de cuatro factores esenciales: *a*) la herencia (genes); *b*) el ejercicio físico (carga mecánica); *c*) el estado nutritivo (ingesta de calcio y otros nutrientes), y *d*) la situación hormonal personal (esteroides sexuales)<sup>30,71,72</sup>. A esto hay que añadir la interacción de estos factores con otros, como el estilo de vida o los hábitos sociales, como el tabaco, el consumo excesivo de cafeína, alcohol, sodio, y las proteínas animales<sup>71-73</sup>.

Como hemos expuesto con anterioridad, el pico de masa ósea se alcanza normalmente en la tercera década de la vida, y la masa ósea alcanzada en este momento es esencial para la mujer con vistas a hacer frente a la pérdida acelerada de hueso de los primeros años de la menopausia. A pesar del control genético del pico de masa ósea, la nutrición, el ejercicio y el ambiente hormonal son factores que pueden contribuir de forma importante a reducir o incrementar la capacidad de desarrollo máximo del potencial genético. Por tanto, para influir positivamente sobre la densidad ósea se requiere una actuación temprana. Dada la intensa actividad remodelatoria del hueso en la época puberal, éste puede ser el momento óptimo para influir sobre el pico de masa ósea que se va a al-



canzar<sup>30-74</sup>.

La prevención de la osteoporosis comienza, por tanto, en el momento de la menarquia. La combinación de ejercicio físico (para estimular la neoformación ósea), una nutrición adecuada (para la mineralización de los osteoides neoformados) y un sano estilo de vida (para evitar los efectos negativos sobre la formación de hueso) es la fórmula idónea para optimizar el pico de masa ósea alcanzado. El funcionamiento ovárico normal (valores estrogénicos adecuados para modular el índice de pérdida de hueso) es esencial en este proceso (fig. 1)<sup>30,71,72</sup>. Por desgracia muchos médicos sólo confían en la THS y, así, la mayoría de las mujeres sólo son conscientes de la necesidad de prevenir la osteoporosis cuando entran en la menopausia, mucho más tarde de lo que sería deseable<sup>30</sup>. La THS tiene, además, importantes limitaciones para la prevención de las fracturas en las mujeres posmenopáusicas, como se discute a continuación.

#### Limitaciones de la terapia hormonal sustitutiva para la prevención de las fracturas

Las bases para el empleo de estrógenos en la pre-

vencción de la pérdida de masa ósea y de las fracturas en mujeres posmenopáusicas son esencialmente tres. En primer lugar, los ensayos clínicos que, de forma consistente, han demostrado que los estrógenos pueden prevenir la pérdida de masa ósea en la posmenopausia. Existen muchos estudios, tanto a corto como a más largo plazo, que han demostrado que la THS es eficaz para mantener la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas<sup>65,66,75</sup>. En segundo lugar, existen estudios observacionales que sugieren que la THS reduce el riesgo de fractura de cadera y de otros tipos de fractura<sup>4,76</sup>. En tercer lugar están los estudios de riesgo frente al beneficio de la THS en mujeres posmenopáusicas que consideran el uso de dicha terapia con la finalidad de prevenir enfermedades o aumentar la esperanza de vida. De acuerdo con dichos estudios, la THS incrementarían la esperanza de vida en la mayoría de mujeres posmenopáusicas, dado que la protección frente a las fracturas y la enfermedad coronaria sería superior al incremento de riesgo de cáncer de mama<sup>12,76</sup>.

La disminución de la densidad ósea se ha considerado como un factor de riesgo para fractura. Sin embargo, los cambios de la densidad ósea constituyen un predictor imperfecto de la reducción en el riesgo de

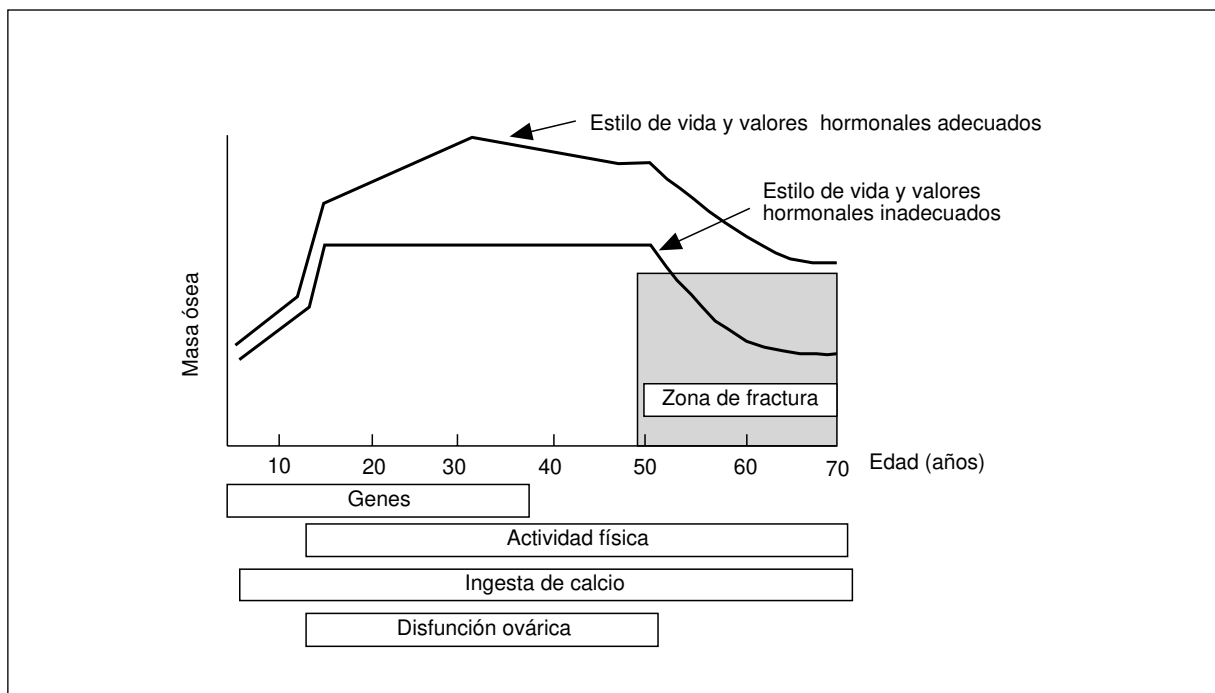


Fig. 1. Diagrama que representa la masa ósea alcanzada en las mujeres y los factores que influyen sobre la masa ósea en diferentes edades de la vida. Modificada de Heaney RP<sup>71</sup>.

fracturas no vertebrales<sup>77</sup>. Así, por ejemplo, el calcio y la vitamina D reducen el riesgo de fractura a pesar de tener escaso o nulo efecto sobre la densidad mineral ósea. En cambio, el alendronato (que reduce el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis) aumenta sustancialmente la densidad ósea, pero no disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres sin osteoporosis<sup>77</sup>.

Aunque los beneficios de la THS sobre el esqueleto en forma de prevención de la pérdida de masa ósea son indiscutibles, no existen evidencias definitivas de que la THS prolongada reduzca el riesgo de fractura<sup>78</sup>. Y es de destacar que, a diferencia de los ensayos clínicos que valoran los efectos de la estrogénoterapia sustitutiva (en general frente a placebo) sobre la masa ósea en los primeros años tras la menopausia, la supuesta capacidad de los estrógenos para reducir el riesgo de fractura se ha basado en estudios no controlados, a menudo retrospectivos, ya observacionales, ya de casos y controles<sup>16,77-79</sup>. Sin embargo, los estudios observacionales son muy susceptibles de tener fallos de sesgo y confusión. Esto parece especialmente cierto para los estudios de la THS, ya que las usuarias del tratamiento tienden a ser más sanas, más ricas y más activas que las no usuarias<sup>16,77,79,80</sup>. Por tanto, una parte importante del efecto protector asociado teóricamente a la toma de estrógenos está mediado por otros factores (ejercicio, dieta y otros). Por esta razón, se ha denunciado el trato preferencial que se ha dado a los productos farmacológicos de la THS en comparación con otros fármacos actuales para los que se ha exigido evidencia de eficacia preventiva de las fracturas vertebrales o de la cadera<sup>78</sup>. Como se ha señalado recientemente<sup>81</sup>, «los médicos deberían advertir a las mujeres de que, en 1999, la Food and Drug Administration americana suprimió el tratamiento de la osteoporosis como indicación para la terapia estrogénica, dada la falta de evidencia a partir de estudios aleatorizados y controlados de que los estrógenos previenen las fracturas».

Idealmente, la práctica clínica debería estar basada en la evidencia a partir de amplios estudios aleatorizados y controlados que tuvieran la fractura como objetivo final a valorar. Este tipo de estudios ha demostrado que el alendronato, el risedronato, el raloxifeno y la calcitonina reducen significativamente el riesgo de fractura, y estos fármacos han sido aprobados por la Food and Drug Administration americana para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis<sup>77</sup>. Por ello, resulta sorprendente que no exista ningún estudio de esta naturaleza para determinar el efecto de la terapia estrogénica sobre el riesgo de fractura en las mujeres con osteoporosis<sup>77</sup>. Sin embargo, reciente-

mente, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS y HERS II)<sup>82,83</sup> y el Women's Health Initiative (WHI) randomized controlled trial<sup>84</sup> han analizado el efecto a largo plazo de la THS sobre las fracturas. El HERS es un estudio aleatorizado con grupo placebo control frente a estroprogestágenos, de 4,1 años de duración en su primera fase (HERS) y una segunda fase observacional con un seguimiento de otros 2,7 años (HERS II). El estudio incluía a 2.763 mujeres posmenopáusicas afectadas de coronariopatía; 2.321 de las mujeres (el 93% de las supervivientes) aceptaron participar en el estudio HERS II. El estudio WHI fue el primer estudio aleatorizado dirigido directamente a analizar si los estrógenos más progestágenos tenían un efecto favorable o desfavorable sobre la incidencia de coronariopatía en particular y de los riesgos y beneficios de salud globales en mujeres posmenopáusicas sanas. Se incluyó en este estudio doble ciego un total de 16.608 mujeres, y la duración planeada inicialmente era de 8,5 años. Sin embargo, el estudio fue interrumpido con una media de seguimiento de 5,2 años debido al incremento de cáncer de mama observado en el grupo tratado y al hecho de que los riesgos globales superaban los beneficios obtenidos de forma significativa.

El estudio HERS demostró que apenas existían diferencias entre los grupos placebo y tratado en cuanto al riesgo de cualquier tipo de fractura<sup>82</sup>. Y, sorprendentemente, el estudio HERS II indicaba un riesgo de fractura superior en el grupo tratado con hormonas que en el grupo placebo (riesgo relativo [RR] = 1,61; IC del 95%, 0,98-2,66; p = 0,06). El estudio WHI<sup>84</sup> fue el primer ensayo clínico que apoyaba la capacidad de la THS para la prevención de las fracturas de cadera, vertebrales y de otras localizaciones (RR para todos los tipos de fracturas = 0,76; IC del 95%, 0,69-0,85). Las discrepancias entre estos estudios pueden explicarse por el hecho de que las mujeres incluidas no habían sido seleccionadas para ser tratadas por osteoporosis y pueden, por tanto, no ser adecuadas para investigar el riesgo de fractura como objetivo final. Ensayos clínicos con bisfosfonatos han demostrado un efecto protector sobre el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis, pero no en mujeres con densidad ósea normal<sup>85,86</sup>. En conjunto, sin embargo, aquellos estudios ponen en duda la utilidad de la THS como medida preventiva universal de las fracturas en las mujeres posmenopáusicas. La evaluación de los índices de fracturas en el estudio poblacional Study of Osteoporotic Fractures ilustra aún más las limitaciones de la THS en este sentido. Se observó que en las mujeres que estaban tomando estrógenos de forma continuada desde la menopausia (un promedio de 25

años), el índice de pérdida de hueso se aceleraba con el aumento de la edad, y las mujeres que tomaban estrógenos seguían perdiendo densidad ósea al igual que las que no tomaban estrógenos<sup>87</sup>. Además, como se ha publicado muy recientemente, alrededor del 20% de las mujeres sufrieron una fractura no traumática, no vertebral durante un período de seguimiento de 10 años<sup>88</sup>. Esto representa los dos tercios de las fracturas observadas en las mujeres que nunca habían tomado estrógenos. La asociación de la estrogénoterapia sustitutiva con los índices de fractura de cadera y vertebrales tuvo una relación similar. Por tanto, está muy claro que muchas de las mujeres que toman estrógenos sufrirán finalmente una fractura osteoporótica<sup>16</sup>. Por tanto, la baja densidad ósea y las fracturas siguen siendo un problema importante en las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada, aun cuando tomen hormonoterapia sustitutiva. Por tanto, como se ha señalado recientemente<sup>77</sup>, la cuestión más importante en clínica no es ya si los estrógenos reducen el riesgo de fractura, sino si reducen el riesgo tanto como otros tratamientos de utilidad probada, como los bisfosfonatos.

Finalmente, dado que las mujeres que se encuentran en la década de los 50 años y no presentan osteoporosis tienen un riesgo de fractura relativamente bajo, el beneficio del tratamiento estrogénico a largo plazo en la prevención de la pérdida de masa ósea y de las fracturas puede ser inferior al riesgo que comporta su administración. Las guías clínicas para aconsejar a las mujeres posmenopáusicas acerca de la THS<sup>89</sup> se basaron en estimaciones de los riesgos y beneficios potenciales a partir de estudios observacionales<sup>76</sup>. De acuerdo con aquellas estimaciones, una mujer de raza blanca, sana, de 50 años de edad, tenía una probabilidad del 15% de sufrir una fractura de cadera a lo largo de su vida (media de edad para la primera fractura de cadera, 79 años) y una probabilidad del 1,5% de fallecer a consecuencia de la fractura de cadera. Si la mujer recibía tratamiento hormonal sustitutivo a largo plazo, la probabilidad de fractura se reducía al 12%. Sin embargo, aumenta entonces también sustancialmente la probabilidad de cáncer de mama, y aun considerando un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, el beneficio global obtenido resulta casi insignificante: incremento estimado en la esperanza de vida de 0,1 años. Para una mujer que tuviera un riesgo elevado de fractura de cadera debido a factores como una baja densidad mineral ósea, el beneficio global estimado es de nuevo muy pequeño (aumento estimado de la esperanza de vida de 0,2 años). En las mujeres con aumento de riesgo de cáncer de mama, el tratamiento hormonal combinado podía re-

sultar en un incremento sustancial de la probabilidad vital de cáncer de mama y en una ligera disminución de la esperanza de vida estimada<sup>76,89</sup>.

En pacientes con incremento de riesgo de fractura de cadera, la probabilidad vital de sufrir dicha fractura no se reduce tanto como sería de esperar debido a que el tiempo adicional de vida ganado corresponde, por término medio, a edades muy avanzadas, cuando la incidencia de fractura de cadera es muy elevada. Por otra parte, el cáncer de mama es una causa más importante de enfermedad y muerte en edades más jóvenes que la enfermedad cardiovascular y las fracturas osteoporóticas<sup>18,76</sup>. En este contexto es de destacar que un artículo que revisa los potenciales sesgos de selección de pacientes para la THS concluye que «los estudios sobre el impacto para la salud de la terapéutica estrogénica han infravalorado el riesgo de cáncer de mama y sobrestimado la protección de las fracturas»<sup>90</sup>. Dicho estudio indica que hasta la década de los noventa, los médicos norteamericanos tendían a seleccionar a las mujeres más sanas para la terapia hormonal a largo plazo. Las mujeres con predisposición a la osteoporosis o con un incremento de riesgo para cáncer de mama eran excluidas del tratamiento. Esto limita aún más el valor potencial atribuido a la THS en los primeros estudios sobre el tema.

Los estudios en los que se basaron las guías clínicas de 1992<sup>76,89</sup> estaban sesgados porque la mayoría de ellos no consideraron adecuadamente el estado socioeconómico de las mujeres, y hoy sabemos que las mujeres que toman estrógenos son de características diferentes de las que no los toman; son más sanas, más ricas y tienen un perfil de salud más favorable. Por tanto, más que ser la terapia hormonal sustitutiva la que mantiene sana a la mujer, parece ser que las mujeres sanas son las que toman el tratamiento hormonal<sup>79,80</sup>. Estudios controlados recientes (como el HERS, WHI, Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial, Women's Estrogen for Stroke Trial, Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study) han puesto los riesgos y beneficios de la THS bajo escrutinio y algunos investigadores han renunciado a sus recomendaciones previas de prescribir aquella terapia con fines preventivos en las mujeres posmenopáusicas<sup>80,91</sup>. De acuerdo con los datos recientes de la medicina basada en la evidencia<sup>82-84,92-94</sup>, un equipo multidisciplinario internacional de expertos en salud de la mujer ha desaconsejado el empleo de terapia hormonal sustitutiva para muchos de los problemas de la posmenopausia. A medida que se acumulan los datos procedentes de ensayos clínicos de alta calidad, la coronariopatía, las fracturas, la depresión y la incontinencia urinaria, problemas todos ellos



citados en el pasado como motivos principales para iniciar la THS, están dejando de ser indicaciones válidas para dicho tratamiento<sup>80</sup>. El tratamiento a corto plazo (< 5 años) con estrógenos y progestágenos combinados puede ser útil para el tratamiento de los síntomas climatéricos. Sin embargo, cuando se usa a más largo plazo este tratamiento puede tener un resultado neto negativo. Aunque las incidencias de cada problema pueden ser bajas, las posibles reducciones en el riesgo de fractura y cáncer colorrectal se ven superadas con creces por los incrementos en el riesgo de coronariopatía, ictus, tromboembolia pulmonar, cáncer de mama y de cirugía del tracto biliar<sup>84,94,95</sup>. Además, el incremento de riesgo de cáncer de ovario representa también un problema capital<sup>96-99</sup>. Todo esto supone, por tanto, un cambio muy importante en las guías de buena práctica clínica para el tratamiento de las pacientes durante la menopausia. Esta nueva perspectiva queda recogida en las recomendaciones basadas en la evidencia del documento titulado International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach, publicado por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) y el National Institutes of Health (NIH). Esta monografía está basada en una extensa revisión y evaluación de la evidencia científica disponible internacionalmente. Más información sobre la misma puede conseguirse en la Web del National Institutes of Health ([http://www.nhlbi.nih.gov/health/heart/other/wm\\_menop.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/heart/other/wm_menop.htm)).

### Perspectivas terapéuticas futuras

Mientras que es bien conocido el papel esencial de los andrógenos en el bienestar general y sexual del varón, su contribución a la salud general y sexual de la mujer es peor conocida. El concepto de insuficiencia androgénica en las mujeres ha sido controvertido, pero en el momento actual se le concede una gran importancia en relación con la calidad de vida y la salud general de la mujer. Existe hoy día un creciente interés en el tema, y en una reciente conferencia de consenso se ha descrito una amplia constelación de síntomas y signos, incluyendo la pérdida de hueso y debilidad muscular, como asociada a la insuficiencia androgénica en mujeres posmenopáusicas<sup>100,101</sup>. Por tanto, dados los potenciales efectos adversos de la disminución androgénica en la mujer, adquiere una especial relevancia el tema de la administración farmacológica de andrógenos en la población femenina con insuficiencia androgénica, especialmente en las mujeres posmenopáusicas, en las que se ha indicado que estamos sólo comenzando a reconocer la importancia de los andrógenos<sup>6,100,102</sup>. Aun cuando no existe un descenso brusco de la producción de andrógenos en el momento de la

menopausia, éstos disminuyen lenta y progresivamente desde las etapas iniciales de la vida adulta hasta la vejez. El impacto, tanto del envejecimiento como de la terapia sustitutiva con estrógenos, especialmente administrados por vía oral, reduce de manera significativa la biodisponibilidad de los andrógenos tras la menopausia. Así, los efectos combinados de la disminución en la producción por efecto de la edad y las acciones farmacológicas de los estrógenos por vía oral reducen de forma muy importante la biodisponibilidad de andrógenos endógenos<sup>103</sup>.

El tema de la terapia androgénica y la densidad mineral ósea ha sido analizado recientemente<sup>47bis</sup>. Diferentes ensayos clínicos, incluyendo estudios aleatorizados adecuadamente diseñados, han demostrado que la terapia androgénica (testosterona subcutánea o metilt testosterona por vía oral) combinada con los estrógenos tiene un efecto aditivo sobre la densidad mineral ósea en comparación con los estrógenos solos. Es interesante que, mediante el empleo de los marcadores biológicos de resorción ósea, se ha propuesto la base para conocer cuándo utilizar estrógenos más andrógenos en vez de estrógenos solos en el tratamiento de las mujeres con osteoporosis<sup>104</sup>. La falta de respuesta de la densidad mineral ósea a una terapia estrogénica adecuada puede ser indicativa de un bajo índice de remodelado óseo y osteoporosis, especialmente cuando se han conseguido unos valores apropiados de estrógenos séricos y se ha suprimido la excreción urinaria de péptidos relativa al colágeno. En estas circunstancias debe entrar en consideración el potencial efecto anabólico de los andrógenos<sup>47bis</sup>. Son necesarios ensayos clínicos a largo plazo para confirmar la eficacia clínica de la terapia estrogénica y androgénica combinada en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Entre los riesgos potenciales a considerar están los posibles efectos virilizantes, el daño hepático, los efectos adversos sobre el perfil lipoproteico y el incremento de riesgo de cáncer de mama<sup>105,106</sup>.

Otra nueva perspectiva en el tratamiento de la osteoporosis ha sido propuesta por el grupo de Manolagas<sup>45</sup>. Estudios de este grupo han demostrado que las apoptosis de los osteoblastos y osteocitos constituyen elementos patogénicos clave no sólo en la osteoporosis relativa a la pérdida de los esteroides sexuales, sino también en otras formas de osteoporosis<sup>45</sup>. Además, el control de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos explicaría la eficacia antiosteoporótica de la mayoría de los fármacos utilizados con este fin. Como hemos comentado con anterioridad, el efecto de los estrógenos (y también de los andrógenos en este caso concreto) está mediado por la unión al re-

ceptor con localización extranuclear de la proteína, sin especificidad sexual<sup>47</sup>. Este hecho, junto con la demostración del principio de que el incremento de la función de un grupo de población celular por supresión de la apoptosis puede comportar un aumento de la masa tisular, suponen la posibilidad de una forma de tratamiento de la osteoporosis totalmente nueva: una terapia que conduciría a la curación más que a la prevención o el enlentecimiento del proceso morboso. Estudios en los que se han empleado diferentes agentes anabólicos, como los fluoruros, la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento insulino-*like* tipo I, las estatinas y, sobre todo, la administración intermitente de hormona paratiroidea<sup>107,108</sup> apoyan en gran manera esta posibilidad, al demostrarse que la capacidad anabólica de la hormona paratiroidea restaura la densidad mineral ósea dentro del rango de la normalidad y previene las fracturas óseas hasta valores muy superiores a los observados con los agentes antirresortivos<sup>107</sup>. La modalidad terapéutica óptima para la osteoporosis, especialmente en pacientes que han sufrido ya una pérdida significativa de hueso, es obviamente un agente anabólico que pueda restaurar la masa ósea mediante la neoformación de hueso en un corto período. Dado que la administración diaria de hormona paratiroidea aumenta la masa ósea, al prevenir la apoptosis de los osteoblastos pero sin enlentecer el ciclo de remodelación ósea, el grupo de Manolagas postuló que los ligandos del receptor estrogénico con propiedades antiapoptóticas pero no antirresorción/antirremodelación permitirían incrementar la población de osteoblastos maduros en los sitios de neoformación ósea y, de esta manera, esas células tendrían un período más prolongado para formar hueso, y todo ello en un grado mucho mayor que los agentes antirresortivos que enlentecen también el remodelado óseo<sup>45,109</sup>. Según sus hallazgos de que la actividad no genotrópica del receptor estrogénico puede disociarse de su actividad transcripcional mediante ligandos sintéticos<sup>47</sup>, ese grupo de investigadores acuñó el acrónimo «ANGELS» para los ligandos del receptor estrogénico que funcionan como activadores no genotrópicos de la señal estrogénica (Activators of Non-Genotropic Estrogen-Like Signaling)<sup>45</sup>. Estos ligandos carecen, parcial o totalmente, de la capacidad de inducir la actividad transcripcional del receptor estrogénico. Al evocar tan sólo la señal no genotrópica, estos ligandos sintéticos pueden actuar como agentes anabólicos, en contraposición a los estrógenos naturales o los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, que son agentes antirresortivos. Estos mismos ligandos pueden también evitar los efectos secundarios asociados a la THS convencio-

nal<sup>45</sup>.

Apoyando estos postulados, han obtenido evidencias, en ratones con depleción de estrógenos endógenos, de que los ligandos sintéticos con potente actividad antiapoptótica, pero no genotrópica, incrementan la densidad mineral ósea y la resistencia ósea de manera significativamente superior a la de los estrógenos, pero sin afectar al útero o la mama. Serán necesarios nuevos estudios para establecer la validez del concepto ANGELS sobre otros tejidos no reproductivos diferentes del hueso. Sin embargo, se ha sugerido que si los efectos no genotrópicos de los estrógenos son tan importantes en otros tejidos no reproductivos como la evidencia sugiere, estos ligandos sintéticos pueden también retener al menos algunos de los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre los sistemas vasomotor, cardiovascular y nervioso central<sup>45</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Albright F, Bloomberg F, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys* 1940;55:298-305.
2. Albright F. The effect of hormones on osteogenesis in man. *Rec Prog Horm Res* 1947;1:293-353.
3. Albright F, Reifenshtein EC Jr. Metabolic bone disease: osteoporosis. En: Albright F, Reifenshtein EC, editors. *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1947; p. 145-204.
4. Lindsay R. Estrogen deficiency. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 133-60.
5. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S3-5.
6. Burger HG. The role of androgen therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:383-93.
7. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocrinol Rev* 1990;11:386-98.
8. Compston JE. Osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1990;33:653-82.
9. Rekers H. Mastering the menopause. En: Burger H, Boulet M, editors. *A portrait of the menopause*. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1991; p. 23-43.
10. Bush TL. Feminine forever revisited: menopausal hormone therapy in the 1990s. *J Women's Health* 1992;1:1-14.
11. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Osteoporosis: a practical approach to the perimenopausal woman. *J Women's Res* 1992;1:21-7.
12. Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(Suppl):S13-23.
13. Parfitt AM. Bone remodeling and bone loss: Understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:789-811.
14. Khosla SK, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: Etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia:

- Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 205-23.
15. Nordin BE, Need AG, Chatterton BE, Horowitz M, Morris HA. The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:83-8.
16. Orwoll ES, Nelson HD. Does estrogen adequately protect postmenopausal women against osteoporosis: an iconoclastic perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1872-4.
17. Riggs BL, Khosla S, Melton J III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
18. Rosenberg L. Hormone replacement therapy: the need for reconsideration. *Am J Public Health* 1993;83:1670-3.
19. Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995;346:883-7.
20. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
21. Noller KL. Estrogen replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:368-9.
22. Wang L, Arnold K. Hormone replacement therapy may be associated with increased ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:467.
23. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
25. Stampfer MJ, Hankinson SE. Estrogen and breast cancer: the duration connection. *Menopause* 1997;4:123-4.
26. Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast: we should worry about the increase in the risk of breast cancer. *Br Med J* 2001;323:1381-2.
27. Marcus R. Post-menopausal osteoporosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:309-27.
28. Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. *Fertil Steril* 1994;62(Suppl 2):S168-75.
29. Notelovitz M. The non-hormonal management of menopause. En: Studd JWW, Whitehead MI, editors. *The menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988; p. 102-15.
30. Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993;59:707-25.
31. Bassey EJ. Exercise in primary prevention of osteoporosis in women. *Ann Rheum Dis* 1995;54:861-2.
32. Pinkerton JV, Santen R. Use of alternatives to estrogen for treatment of menopause. *Minerva Endocrinol* 2002;27:21-41.
33. Randall T. Women need more and better information on menopause from their physicians. *JAMA* 1993;270:1664.
34. Delmas PD. Biochemical markers for the assessment of bone turnover. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 319-33.
35. Johnston CC, Melton LJ III. Bone densitometry. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 275-97.
36. Christiansen C. Hormone replacement therapy – standardized or individually adapted doses? – effect on bone mass. En: Berg G, Hammar M, editors. *The modern management of the menopause*. New York: The Parthenon Publishing Group, 1994; p. 337-41.
37. Riggs BL, Khosla S. Practical clinical management. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 487-502.
38. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:847-59.
39. Felson DT, Zhang Y, Hanna MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
40. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-6.
41. Komm BS, Terpening CM, Benz NJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988;241:81-4.
42. Schot LPC, Schuurs AHWM. Sex steroids and osteoporosis: effects of deficiencies and substitutive treatments. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990;37:167-82.
43. DeCherney A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. *J Reprod Med* 1993;38(Suppl): 1007-14.
44. Compston JE. Hormone replacement therapy for osteoporosis: clinical and pathophysiological aspects. *Reprod Endocr Rev* 1994;3:209-24.
45. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Rec Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
46. Manolagas SC. Cell number versus cell vigor – what really matters to a regenerating skeleton? *Endocrinology* 1999;140:4377-81.
47. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: Dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719-30.
- 47bis. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl):S34-41.
48. Fujimura R, Ashizawa N, Watanabe M, Mukai N, Amagai H, Fukubayashi T, et al. Effect of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarker of bone metabolism. *J Bone Miner Res* 1997;12:656-62.
49. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. En: Riggs BL, Melton LJ III, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995; p. 1-39.
50. Gregoriou O, Kouskouni E, Bakas P, Konidaris S, Pappas K, Kalovidouris A, et al. Bone mineral density in women with idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:364-8.
51. Zhorowski JV, Cauley JA, Talbott EO, Guzick DS, Winters SJ. Bone mineral density, androgens and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;67:937-43.
52. Castelo-Branco C, Gómez O, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Balasch J, Vanrell JA, et al. *Secreting Ovarian Tumors May Protect Women from Osteoporosis*. En prensa. *Gynecol Oncol*, 2003.
53. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martínez de Osaba MJ, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-8.
54. Spicer DV, Pike MC, Pike A, Rude R, Shoupe D, Richardson J. Pilot trial of a gonadotropin releasing hormone ago-

- nist with replacement hormones as a prototype contraceptive to prevent breast cancer. *Contraception* 1993;47:427-44.
55. Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:73-83.
  56. Notelovitz M. Overview of bone mineral density in postmenopausal women. *J Reprod Med* 2002;47(Suppl. 1):71-81.
  57. Abdalla H, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985;66:789-92.
  58. Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, Jacobson J. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists? *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:920-4.
  59. Eldred JM, Haynes PJ, Thomas EJ. A randomized double-blind placebo controlled trial of the effects on bone metabolism of the combination of nafarelin acetate and norethisterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:354-9.
  60. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Rexworthy C, Lentle BC. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbance. *Am J Med* 1994;96:521-30.
  61. Gallagher JC, Kabel WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991;90:171-8.
  62. Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991;303:13-6.
  63. Cundy T, Farquhar CM, Cornish J, Reid IR. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1014-7.
  64. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994;61:592-5.
  65. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (Chart Study). *JAMA* 1996;276:1397-403.
  66. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the postmenopausal estrogen/progesterone intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
  67. Sloatweg MC, Ederveen AGH, Schot LPC, Schoonen WGEJ, Kloosterboer HJ. Oestrogen and progesterone synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation. *J Endocrinol* 1992;133:R5-8.
  68. Wei LL, Leach MN, Miner RS, Demers LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1993;195:525-32.
  69. Jordan VC, Jeng MH, Catherino WH, Parker CJ. The estrogenic activity of synthetic progesting used in oral contraceptives. *Cancer* 1993;71:1501-5.
  70. Jeng MH, Parker J, Jordan C. Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992;52:6539-46.
  71. Heaney RP. The role of nutrition in prevention and management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:833-46.
  72. Dawood MY. Hormonal therapies for endometriosis: implications for bone metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;159:22-34.
  73. Tudor-Locke C, McColl RS. Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporosis Int* 2000;11:1-24.
  74. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:S36-41.
  75. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
  76. Grady D, Rubin SM, Petiti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
  77. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *JAMA* 2001;285:2909-10.
  78. Reginster JY, Bruyere O, Audran M, Avouac B, Body JJ, Bouvenot G, et al, on behalf of the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREGES). *Calcif Tissue Int* 2000;67:191-4.
  79. Laine C. Postmenopausal hormone replacement therapy: how could we have been so wrong? *Ann Intern Med* 2002;137:290.
  80. Vastag B. Hormone replacement therapy falls out of favor with expert committee. *JAMA* 2002;287:1923-4.
  81. McNagny SE, Wenger NK. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2002;346:63.
  82. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2002;110:442-50.
  83. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
  84. 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;288:321-33.
  85. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
  86. McClung MR, Geusens P, Miller PD. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women: HIP Intervention Program. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
  87. Ensrud KE, Palermo L, Black DM, Cauley J, Jergas M, Orwoll ES, et al. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: longitudinal results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:1778-87.
  88. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, Cauley J, Ensrud K, Bauer DC, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group (2002a) Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen. *Arch Intern Med* 2002;162:2278-84.
  89. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
  90. Hemminki E, Sihvo S. A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: potential for selection bias. *Obstet Gynecol* 1993;82:1021-8.
  91. Friedrich MJ. Recent studies bring risks, benefits of hormone replacement therapy under scrutiny. *J Natl Cancer Instit* 2002;93:1287-8.
  92. Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? *Ann Intern Med* 1999;131:463-6.
  93. Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of



94. cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-84.
95. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
96. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501.
97. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-41.
98. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.
99. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156:363-73.
100. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2002;285:1460-5.
101. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S72-6.
102. Bachmann GA, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
103. Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S63-7.
104. Simon JA. Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S77-82.
105. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, et al. Comparison of the effects of estrogen alone plus and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:37-43.
106. Dorgan JF, Boudou P, Stanczyk FZ, Longcope C, Tejpar EA, Falk RT, et al. Sources of elevated serum androgens in postmenopausal women who develop breast cancer. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2001;10:407-10.
107. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Ster Biochem Mol Biol* 2002;80:175-89.
108. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
109. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:957-64.
110. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and



treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2002;21:115-37.