

# CONTROVERSIAS EN OSTEOLOGÍA (XII). TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO 2001: MITOS FRENTE A REALIDADES

Hace ya algunos años, se extendió el uso de estrógenos en mujeres postmenopáusicas u ooforectomizadas con el fin de prevenir los síntomas secundarios a la deprivación hormonal, principalmente las manifestaciones vasomotoras y urogenitales, así como para disminuir el riesgo de fracturas por osteoporosis y la muerte por enfermedad cardiovascular<sup>1,2</sup>.

Desde entonces, el uso de estrógenos, asociados a progestágenos en el caso de mujeres con útero, se ha extendido en el mundo occidental. Sin embargo, el hecho de que este tratamiento hormonal sustitutivo (THS) lleve consigo una serie de efectos adversos importantes y que su acción beneficiosa esté discutida en determinadas situaciones, junto a la aparición de nuevos fármacos alternativos, nos hace plantearnos cuáles son las verdaderas indicaciones de su uso, explicando por otra parte, su falta de difusión y bajo cumplimiento en nuestro medio<sup>3</sup>.

En el campo de la patología metabólica ósea, los estrógenos han desempeñado un papel crucial. Así, por ejemplo, en la osteoporosis, se ha implicado al déficit estrogénico ya desde la época de Albright hace más de 50 años<sup>4</sup>, quien hablaba de la osteoporosis postmenopáusica. En la actualidad, Eastell indica que el mecanismo más importante relacionado con la pérdida de masa ósea en la mujer es la deficiencia estrogénica<sup>5</sup> y Riggs et al han postulado una hipótesis unitaria sobre la fisiopatología de la osteoporosis en la que el mecanismo básico sería dicho déficit estrogénico<sup>6</sup>. Precisamente la observación de que, epidemiológicamente, la incidencia de fracturas aumenta notablemente después de la menopausia se ha aceptado como una forma indirecta de relacionar al déficit de estrógenos con la osteoporosis y la aparición de fracturas<sup>7</sup>.

Por otra parte, en la década de los 70, los estudios de Lindsay y otros autores<sup>8-10</sup> demostraron que la administración de estrógenos producía un enlentecimiento en la pérdida de masa ósea, determinando ésta por muy diversos métodos y que tras la suspensión de dicho tratamiento se observaba una rápida pérdida de hueso, especialmente en los dos primeros años<sup>11</sup> que en algunas ocasiones llegaba a ser incluso superior al ritmo de pérdida inicial. Todo ello reafirmó la relación existente entre estrógenos, pérdida de masa ósea y osteoporosis, indicándose en el *Primer on Bone Metabolic Diseases*<sup>12</sup> que la administración de estrógenos y progestágenos previenen la pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica<sup>5</sup>, pero también obligó a plantearse qué hacer cuando llegase el momento de suspender el THS, pues el mismo tampoco se puede mantener indefinidamente, por una parte, por el riesgo de cáncer de mama, sobre el que se discutirá más adelante y por otra, porque muchas pacientes abandonan el tratamiento estrogénico al poco tiempo de haberlo iniciado, incluso después de haber sido adecuadamente instruidas y aleccionadas para que no lo hicieran<sup>13</sup>. Aun aceptando todo lo anteriormente expuesto, todavía nos quedaría conocer cuál es el mecanismo de acción de los estrógenos sobre el hueso, el cual se desconoce<sup>5</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado la Medicina Basada en la Evidencia y de ella se deduce que en el campo de la osteoporosis los estudios deben reunir una serie de requisitos mínimos para poder considerarlos como «trascendentes» y que el objetivo fundamental es que cualquier fármaco que se administre para esta enfermedad debe mostrar una eficacia probada en la reducción de nuevas fracturas osteo-

poróticas<sup>14</sup>. Y aquí es donde nos damos cuenta de que una gran cantidad de estudios efectuados con estrógenos sobre la osteoporosis no reúnen los requisitos necesarios para ser considerados como «evidentes» por razones de diferente índole, principalmente metodológicos, y que en muy pocos de ellos existen datos concluyentes sobre la eficacia de los estrógenos en la reducción de nuevas fracturas. Así, en un reciente metaanálisis publicado por Grady y Cummings<sup>15</sup> se indica que el efecto del THS en la reducción global de las fracturas osteoporóticas es débil, y en otro metaanálisis publicado en la misma revista<sup>16</sup> se observa una reducción estadísticamente significativa de las fracturas no vertebrales, efecto que parece verse atenuado en las mujeres de más edad.

Los síntomas vegetativos, principalmente los sofocos, calores, cefalea e hiperhidrosis, son los primeros en aparecer tras la deprivación hormonal y son el principal motivo de consulta. En ellos, el THS ha demostrado ser eficaz, en ciclo corto (< 3 años), sin aumentar significativamente el riesgo de cáncer de mama<sup>1</sup>.

Sin embargo, numerosos estudios recalcan el papel de los fitoestrógenos (isoflavonoides y lignanos, derivados de la soja y otros vegetales) en el control de estos síntomas<sup>17</sup>, así como en la conservación de masa ósea y disminución del riesgo cardiovascular y del cáncer de mama<sup>18</sup>. La utilización de agonistas-adrenérgicos centrales (clonidina, metildopa), antidopaminérgicos (veralipide), propranolol y plantas naturales se ha probado con efectos desiguales<sup>19</sup>.

La acción de los estrógenos en el aparato urogenital también se ha demostrado, siendo la vía tópica la más utilizada para combatir la atrofia vaginal.

El aumento de muerte por enfermedad cardiovascular tras la menopausia ha sido uno de los motivos fundamentales que ha impulsado el uso de estrógenos en estas mujeres. Tres estudios prospectivos y multicéntricos llevados a cabo en los últimos años han arrojado resultados dispares y no ciertamente tan optimistas como se esperaban en un principio. En el *Nurse's Health Study* se produjo una disminución del riesgo cardiovascular en mujeres con uno o más factores de riesgo (tabaco, diabetes, dislipidemia, hipertensión, obesidad, historia familiar de enfermedad coronaria) frente a aquellas sin factores de riesgo asociados<sup>20,21</sup>. El estudio PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) se asoció a una elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (mayor si estrógenos solos frente a estrógenos más progesterona) y disminución de los niveles de fibrinógeno en mujeres postmenopáusicas, sin cambios en la presión arterial ni en los niveles de insulina<sup>22</sup>.

Sin embargo, en el estudio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), el THS en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida (prevención secundaria) no demostró reducción de eventos cardíacos tras cuatro años. Al contrario, supuso un aumento de fenómenos tromboembólicos y de litiasis biliar<sup>23</sup>. Si bien, este mismo estudio halló una relación inversa entre el uso de estrógenos y los niveles de lipoproteína a [Lp (a)], siendo ésta un factor independiente de riesgo coronario en mujeres postmenopáusicas<sup>24</sup>.

La asociación de acetato de medroxiprogesterona parece atenuar los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>25</sup>. La vía de administración de los estrógenos influye en sus efectos cardiovasculares, siendo la vía oral y no

**Tabla 1**  
*Efecto de los estrógenos y alternativas terapéuticas*

	<b>Acción comprobada</b>	<b>Alternativas terapéuticas</b>
Síntomas vegetativos	+	+
Aparato urogenital	+	+
Prevención cardiovascular	—	+
Fracturas de hueso esponjoso	+	+
Fracturas de hueso cortical	—	+
Enfermedad de Alzheimer	—	—

la transdérmica la que incrementa los marcadores de fibrinólisis, disminuye los niveles de selectina E e induce cambios antiaterogénicos en los lípidos y lipoproteínas, favoreciendo por otro lado la hipercoagulabilidad y el aumento de la proteína C reactiva<sup>26</sup>, lo que contribuiría a producir los fenómenos tromboembólicos comentados aparte.

Otro evento vascular es el cerebrovascular, donde el THS no ha demostrado ningún beneficio en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria previa<sup>27</sup>. Ello concuerda con los resultados de un metaanálisis reciente publicado en el que se demuestra que la incidencia de accidentes cerebrovasculares está aumentada en mujeres que toman anticonceptivos orales, incluso con dosis bajas de estrógenos<sup>28</sup>.

Un aspecto muy comentado en los últimos años es el posible efecto beneficioso de los estrógenos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA). Frente a la euforia inicial, los datos que aportan los últimos estudios prospectivos y randomizados (*Rotterdam Study*<sup>29</sup> y *Alzheimer's Cooperative Study*<sup>30</sup>) así como los resultados recogidos en metaanálisis publicados indican que el THS no influye en la progresión de la EA, aunque podría tener algún efecto en el retraso de la aparición y en la mejoría de ciertos aspectos mentales como la memoria verbal, el razonamiento, la velocidad motora y el nivel de vigilancia, en mujeres sintomáticas, pero no en las asintomáticas<sup>31</sup>. La asociación de estrógenos y aumento de densidad mamaria en las mujeres postmenopáusicas con THS es un factor a considerar como posible marcador de riesgo de padecer cáncer de mama, sobre todo si se combina con progestágenos<sup>32,33</sup>. Si bien este cambio en la densidad es dinámico y desaparece tras la discontinuación de la terapia, la hiperdensidad mamaria está directamente asociada a una disminución en la sensibilidad y especificidad de la mamografía, la prueba estándar para el cribado del cáncer de mama, y esta relación es más fuerte en mujeres de edad avanzada, donde la prevalencia del cáncer de mama es mayor<sup>34</sup>.

El THS no sólo se ha asociado clásicamente con el aumento del cáncer de mama y de endometrio (si no se añaden progestágenos en una mujer con útero), sino también con el aumento en la incidencia de cáncer ovárico, cuyo riesgo se ha demostrado que persiste incluso hasta 29 años después de suspender el THS<sup>35</sup>.

Otros aspectos negativos, aparte del coste económico del control periódico de este tratamiento<sup>36</sup>, son los fenómenos venosos tromboembólicos asociados al THS e incluso con el raloxifeno<sup>37</sup>.

Frente a ello, no podemos olvidar otros efectos beneficiosos demostrados por el THS como es la reducción de la mortalidad en general<sup>38</sup>, su acción sobre las alteraciones dérmicas<sup>39</sup> y la disfunción sexual en la mujer menopáusica<sup>40</sup>, la prevención de atrofia muscular<sup>41</sup>, factor tan importante en la prevención de caídas o su posible acción sobre el cartílago en la prevención de la artrosis<sup>42</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martin KA. Controversias in postmenopausal hormone replacement. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2000; 7: 325-31.
- Hawkins F, Martínez G, Jódar E. Indicaciones del tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer postmenopáusica. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 679-81.
- Cano A, Bonilla F, Tortajada M, Juliá MD, editores. *Avances en la atención integral al climaterio*. Valencia: Gráficas Hurtado; 1998. p. 137-52.
- Albright F, Reifenstein EC. *The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies*. Baltimore; Williams & Wilkins Co; 1948. p. 145-204.
- Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. En: Favus, MF, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 260-4.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-73.
- Jensen GF, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol I. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. *Clin Orthop* 1982; 166: 75-81.
- Lindsay R, Hart DM, Aitken M, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen: evidence for and increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976; I: 1038-41.
- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of lowdose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897-904.
- Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 385-90.
- Lindsay R, Cosman F. Prevention of osteoporosis. En: Favus MF, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 264-70.
- Sosa Henríquez M, Navarro Rodríguez MC, Segarra Sánchez MC, Cabrera Domínguez C, Limiñana Cañal JM, Hernández Hernández D, et al. Cumplimiento del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia en una población canaria. Seguimiento durante 3 años. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1994; 3: 150-4.
- Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Status report. *Osteoporosis Int* 1998; 9 (Suppl 4) 135-42.
- Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone replacement therapy for prevention of fractures. *JAMA* 2001; 285: 2909-10.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormonal replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 2001; 285: 2891-97.
- Tham DM, Gardner G, Hashell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2223-35.
- Chiechi LM. Dietary phytoestrogens in the prevention of long-term postmenopausal diseases. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 67: 39-40.
- Hendrix SL. Non-estrogen management of menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 379-90.
- Goldstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
- Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr. Hormone replacement and the risk of myocardial infarction in women with coronary risk factors. *Epidemiology* 2000; 11: 603-6.
- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.

23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
24. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283: 1.845-52.
25. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium dependant vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001; 87: 238-40.
26. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 85: 619-25.
27. Simon J, Hsia J, Cauley J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
28. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8.
29. Geerlings MI, Ruitenberg A, Wittteman JC, et al. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 1475-81.
30. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 283: 1007-15.
31. Leblanc E, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone Replacement Therapy and Cognition. Systematic Review and metaanalysis. *JAMA* 2001; 285: 1489-99.
32. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogens and estrogen-progestin on mammographic. parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-69.
33. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
34. Rutter C, Mandelson M, Laya MB, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171-6.
35. Rodríguez C, Patel AV, Calle EA, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-5.
36. Zethraeus N, Johannesson M, Johnsson B. A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormonal replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15: 352-65.
37. Grady D, Wegner NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
38. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, et al. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 6-12.
39. Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15: 113-9.
40. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299-314.
41. Schiessl H, Frost HM, Jee WSS. Estrogen and bone-muscle strenght and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1-6.
42. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al. Users of estrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 332-6.

N. GONZÁLEZ PÉREZ DE VILLAR,  
M. SOSA HENRÍQUEZ\* Y A. RAPADO ERRAZTI  
*Fundación Jiménez Díaz y Universidad Autónoma. Madrid.*  
*\* Universidad de las Palmas de Gran Canaria.*  
*Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea.*  
*Las Palmas de Gran Canaria.*

## MEDITERRANEAN SOCIETY FOR OSTEOPOROSIS AND OTHER SKELETAL DISEASES

### POSTGRADUATE COURSE ON METABOLIC BONE DISEASES

11-13 de abril 2002

PADOVA - ABBAZIA DI PRAGLIA (ITALIA)

#### Información:

Prof. Gaetano Crepaldi M.D.

Clínica Médica I

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Universidad de Padova

Via Giustiniani, 2

35128 Padova, I