

Tratamiento hormonal sustitutivo. Evidencias recientes

A. Cano

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Valencia. España

Introducción

La publicación en los últimos años de los resultados de ensayos clínicos ejecutados con los máximos requerimientos de la medicina basada en la evidencia, y con un elevado número de pacientes, ha llevado a definir mejor la posición que la terapia hormonal sustitutiva (THS) debe ocupar en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Como resultado de este cambio se ha podido conocer más acerca del alcance de la acción hormonal en el metabolismo óseo, así como de lo que serían las nuevas condiciones y recomendaciones para su uso. Estos extremos van a ser brevemente abordados en las líneas que siguen. Hay un área adicional de interés, la asociación con otros fármacos, que es tratada por otro autor.

Fundamentos conceptuales

Es incontestable, a la luz de innumerables evidencias previas, que la osteoporosis posmenopáusica deriva principalmente de la caída en las concentraciones circulantes de estrógenos. De acuerdo con ello, es obvio que la reposición de esas concentraciones es la actitud más coherente con los principios tradicionales de la medicina, que han tenido al tratamiento etiológico como la mejor opción terapéutica. Además de ser *a priori* la opción más atractiva, es una alternativa que, a la luz de la observación clínica, parece potente. De esa forma, supera al ejercicio en su capacidad protectora de los huesos, pues las deportistas que presentan amenorrea pierden hueso, a pesar de la gran actividad física que desarrollan.

Esta percepción ha sido confirmada por la mejor comprensión de los factores que subyacen a la aceleración de la actividad resorptiva tras la caída estrogénica. La diferenciación osteoclástica a partir de las células progenitoras de la médula ósea se realiza a partir de una serie de factores cuyos efectores fina-

les son miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). De esta forma, el durante mucho tiempo enigmático factor derivado de osteoblastos en el que descansaba la diferenciación osteoclástica, ha resultado ser el ligando del receptor para la activación del factor nuclear kappa B (RANKL), o ligando de RANK, el correspondiente receptor fisiológico cuya activación pone en marcha el repertorio de funciones que confluyen en la diferenciación de osteoclastos¹. El complejo sistema de interacciones generado como consecuencia de estos procesos está estimulado, directa o indirectamente, por la caída estrogénica. Más aún, experiencias desarrolladas sobre distintos modelos confirman que los estrógenos actúan como reguladores eficaces de diferentes puntos cruciales del sistema en su conjunto. Junto a la contundencia de estas consideraciones, hay que resaltar que, como muchos de los sistemas de primer nivel del organismo, la regulación del metabolismo óseo está sujeta a una amplia lista de factores alternativos. Este detalle es particularmente importante si se tiene en cuenta que, además de garantizar el soporte y el desplazamiento del organismo en su conjunto, el hueso es el gran reservorio de calcio, un segundo mensajero crucial para muchas funciones vitales. La necesidad de que oscile sólo entre estrechos márgenes obliga a disponer de un sistema ágil y eficiente para corregir eventuales desviaciones en la concentración plasmática. Como consecuencia, el organismo dispone de un sistema integral que funciona en perfecta armonía y que, en consecuencia, tiene una clara repercusión en la regulación del metabolismo óseo. La hormona paratiroidea, la calcitonina o la vitamina D son ejemplos de este sistema. Una conclusión evidente de lo dicho, por tanto, es que la disfunción estrogénica debe ser vista en este contexto más amplio y, más aún, como resalta una reciente revisión sobre el tema², la regulación del metabolismo óseo debe ser vista como un clásico servosistema, donde las disfunciones de un elemento pueden ser corregidas por actuaciones compensatorias de los otros. Este concepto explica la eficacia de otros acercamientos terapéuticos, bien en el caso de los fármacos antirresorptivos, o bien en el más reciente de los fármacos osteoformadores.

Correspondencia: Dr. Antonio Cano.
Departamento Pediatría, Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: antonio.cano@uv.es

Eficacia de los estrógenos

A pesar del peso de las consideraciones anteriores, los datos definitivos sobre la eficacia de los estrógenos frente a la osteoporosis han aparecido muy tarde. Aunque en la bibliografía abundan los estudios sobre los parámetros subordinados, tales como los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo o la evolución favorable de la densidad mineral ósea, la reciente conciencia de que el argumento válido es, a fin de cuentas, la protección antifractura, y el rigor de la medicina moderna, que requiere estudios de máxima evidencia, habían sido un lastre importante para aceptar el más que probable papel protector de los estrógenos.

El clásico estudio de Lufkin et al³, con un número bajo de pacientes y de sólo un año duración, resultaba insuficiente como argumento. Más recientemente, un estudio escandinavo que aleatorizó a 1.008 mujeres para terapia hormonal o placebo y las siguió durante 5 años, una encontró reducción significativa en las fracturas del antebrazo, y casi significativa en las fracturas globales⁴. Como dato adicional favorable, la población estaba integrada por mujeres relativamente jóvenes (menopausia reciente) y el análisis se hizo por intención de tratar.

Sin embargo, el soporte definitivo provino de la reciente publicación de una de las ramas del estudio Women's Health Initiative (WHI)⁵. Un total de 16.608 mujeres, con edades comprendidas entre los 50 y 79 años (edad media, 63 años), fueron aleatorizadas para THS (0,625 mg/día de estrógenos equinos y 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona) o placebo. Este estudio presentaba 2 objetivos primarios, prevención primaria de la enfermedad cardíaca coronaria y de cáncer de mama invasivo, y un índice global que además de estos 2 objetivos primarios, incluía ictus, embolia pulmonar, cáncer endometrial, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte por otras causas. Tras 5,2 años de seguimiento, el estudio fue interrumpido porque en el grupo en tratamiento con THS se alcanzó un incremento de 26% de cáncer de mama invasivo que, aunque no era estadísticamente significativo, definía el umbral que había sido pactado con las participantes en el consentimiento informado. Junto a ello, el índice global mostró un balance negativo, pues al incremento de cáncer mamario se asoció un aumento de enfermedad cardíaca coronaria, ictus y embolia pulmonar. Sin embargo, se detectó una reducción en el cáncer colorrectal y, en relación con lo que nos ocupa, también de fracturas osteoporóticas. Concretamente, y como más recientemente ha desarrollado un artículo específico sobre el tema⁶, hubo una reducción de un 24% en todas las fracturas y de un 33% en el caso concreto de las fracturas de cadera en las mujeres asignadas a THS. Como dato de interés, la eficacia fue similar

en los subgrupos de mujeres que fueron consideradas de riesgo alto o bajo para fractura.

Los datos del estudio WHI son de particular interés porque, junto a la protección frente a fracturas que por fin queda demostrada para la THS, ese efecto se consigue en una población sin riesgo particular, lo que contrasta con el resto de las evidencias disponibles para otros antirresortivos, bisfosfonatos o raloxifeno, cuya protección sólo se consiguió con mujeres osteoporóticas o con fracturas previas. Por el contrario, debe reconocerse que el alto número de participantes en el WHI favorece la emergencia de diferencias entre placebo y control en mayor medida que en los estudios con fármacos alternativos, cuyas poblaciones oscilaron en más o menos un 50% de la población del WHI.

Persistencia del efecto antifractura

Uno de los conceptos que está ganando más atención en el tratamiento de la osteoporosis es el del mantenimiento del efecto protector a largo plazo, incluso después de la interrupción del fármaco. Aunque no está suficientemente claro el mecanismo por el que pueden llegar a conseguirse efectos a largo plazo, y por tanto no es seguro que esto sea necesariamente beneficioso, lo cierto es que se trata de un asunto de interés por razones obvias.

La bibliografía al respecto es toda reciente y, aunque aparentemente confusa, está empezando a aclarar la cuestión. Un análisis reciente del estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions)⁷, estudio aleatorizado y controlado, siguió a 495 mujeres durante los 3 años de duración del estudio y durante 4 años más. Los investigadores, pertenecientes a la Universidad de California en Los Ángeles, se hicieron la pregunta de si las mujeres que mantenían THS seguían ganando masa ósea de forma indefinida, si la interrupción del tratamiento era seguida de la pérdida de masa ósea y si ésta era más rápida que la de las mujeres no tratadas, de forma que en poco tiempo el estatus de las no tratadas y de las tratadas durante una serie de años fuese más o menos el mismo. Como resultado de interés, aunque evidentemente las mujeres que abandonaban el tratamiento iniciaban una pérdida clara de masa ósea, la tasa de pérdida no era significativamente distinta de la que sufrían las mujeres asignadas a placebo. Concluían, por tanto, que el abandono de la THS no era seguido de una tasa de pérdida de masa ósea particularmente elevada.

Aunque estos datos son de interés, también es importante conocer cómo se comparan estos efectos de la THS con opciones alternativas. Otro estudio⁸ ha comparado THS y alendronato. Para ello ha planteado 4 opciones: alendronato solo, estrógenos equinos solos, alendronato y estrógenos equinos, y placebo. Tras 2 años de tratamiento, un determina-

do número de mujeres de las 3 opciones con tratamiento fueron cambiadas a placebo. Claramente, mientras que las mujeres que recibieron alendronato, solo o combinado con estrógenos, mantuvieron la masa ósea ganada, las mujeres tratadas con estrógenos comenzaron a perder hueso de forma inmediata. Contrariamente al estudio anterior, las tasas de pérdida anual fueron aquí superiores en la columna vertebral y en la cadera, si bien después de ese año todavía había una ventaja densitométrica en las mujeres tratadas con estrógenos frente a las que recibieron placebo.

Finalmente, otro artículo del grupo de Delmas y Garnero se ha planteado estudiar qué ocurría con las mujeres del grupo del estudio Os des Femmes de Lyon (OFELY) que, tras ser aleatorizadas para THS, interrumpían el tratamiento⁹. Contrariamente a lo encontrado por los investigadores americanos, estas mujeres perdían hueso a una tasa superior a la de mujeres coetáneas tratadas con placebo. Sin embargo, esa tasa era similar a la pérdida observada en las mujeres más jóvenes no tratadas, que se encontraban en los primeros 5 años posmenopausia. El mensaje, por tanto, era claro: no hay contradicción con los datos del estudio PEPI, pues las mujeres del estudio OFELY son de edad avanzada. Eso significa que en mujeres de edad avanzada, la interrupción del THS supone iniciar una pérdida semejante a la de mujeres en la posmenopausia inicial, pérdida que es mayor que la que mantienen mujeres no tratadas pero de edad más avanzada.

Tal vez, para completar el interés de estos conceptos, valga la pena presentar los datos de fractura procedentes del estudio NORA (National Osteoporosis Risk Assessment), recientemente publicado¹⁰. Se trata de un estudio de observación sobre 170.852 mujeres de entre 50 y 104 años. Las mujeres que usaban THS tenían efectivamente una protección antifractura clara, equiparable a la encontrada en el estudio WHI. Sin embargo, 5 años tras el abandono de la TSH los valores del parámetro T densitométrico eran similares a los de las mujeres no tratadas, y la protección antifractura desaparecía tras el primer año de abandono de la THS.

¿Cuál es el papel de la terapia hormonal sustitutiva?

Es obvio que tras esta serie de datos necesitamos dar sentido a lo que la THS puede ofrecer en el campo de la osteoporosis. Las recomendaciones han sido emitidas por sociedades científicas de prestigio, y tal vez la más clara ha sido la de la propia sociedad norteamericana de menopausia¹¹. De acuerdo con ella, el tratamiento de los síntomas climatéricos es la indicación primaria para la THS, de forma que su duración debe ser la justa para cumplir con ese objetivo. Junto a ello, es deseable usar siempre la dosis más baja compatible con esos ob-

jetivos y, probablemente, debemos aceptar que las vías alternativas (p. ej., transdérmica) ofrecen ventajas, si bien esto no está demostrado fehacientemente. Junto a ello, y en consecuencia también de ello, es evidente que los datos del estudio WHI no pueden extrapolarse a mujeres sintomáticas (las mujeres del WHI no tenían síntomas a fin de que no hubiese problemas con las que recibían placebo) más jóvenes (menopausia reciente o precoz). Finalmente, y aunque en ello no hubo acuerdo en el panel de expertos consultados, la mayoría estimó que la calidad de datos del WHI permitía usar THS a largo plazo para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, en casos particulares y siempre que las mujeres fueran informadas del balance entre los beneficios y los perjuicios.

Bibliografía

1. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000;106:1203-4.
2. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;243:349-55.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
4. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women-results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al, for the 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.
6. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
7. Greendale GA, Speland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. 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.
8. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.
9. Sornay-Rendu E, Garnero P, Muñoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY Study. *Bone* 2003;33:159-66.
10. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone replacement therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) Study. *Menopause* 2003;10:412-9.
11. North American Menopause Society. Amended Report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause* 2003;10:6-12.