

Tratamiento con estrógenos, tibolona y flavonoides, ¿cuál es su papel actual en la osteoporosis posmenopáusica?

Antonio Cano Sánchez

Servicio de Ginecología. Hospital Clínico. Valencia.

Uno de los motivos preferentes que llevan a plantear algún tipo de actuación médica en el climaterio es la osteoporosis. Al mismo tiempo, es uno de los determinantes que de forma más clara llevan a que la mujer consulte con el médico en este período de su vida. Junto a ello, la naturaleza difícilmente reversible de la osteoporosis hace que sea universal el intento de extender la cultura de la prevención, de forma que los años inmediatamente posteriores a la menopausia, cuando se inicia el proceso de rápida pérdida de hueso, constituyen un área de atención selectiva en la lucha contra el proceso osteoporótico.

Por todo ello, el posicionamiento de cada uno de los fármacos actualmente disponibles contra la enfermedad debe atender al perfil peculiar que dibuja esta fase de la vida de la mujer. Entre las diversas opciones disponibles, no cabe duda de que el acercamiento hormonal, representado tradicionalmente por los estrógenos, ha supuesto un referente durante muchos años. En fechas posteriores, la tibolona y los flavonoides han complementado la opción estrogénica, aportando una serie de matices particulares.

¿Cuál debe ser, tras la ingente acumulación de datos de eficacia ligados a los bifosfonatos o los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), el posicionamiento ante las hormonas? La respuesta a esa pregunta debería llevarse a cabo a partir de un análisis que tuviese en cuenta la eficacia, evidentemente, pues al fin y al cabo la resistencia antifractura es el principal objetivo de la terapia en este campo. Sin embargo, y a pesar de que esta premisa debe ser insoslayable, no debe olvidarse que en los años inmediatos a la menopausia la mujer no se encuentra en riesgo de fractura, pues las fracturas osteoporóticas más tempranas, como por ejemplo las vertebrales, presentan

su pico de prevalencia unos años más tarde. Por consiguiente, la eficacia en esos años debe medirse en términos de indicadores subrogados que, sin embargo, sean un fiel reflejo del riesgo fracturario. La densidad mineral ósea, como indicador de la masa ósea presente, o los marcadores bioquímicos, constituyen los elementos más fiables capaces de cumplir con esa misión. Resulta claro, en resumen, que en estos años la eficacia debe evaluarse en términos de respuesta densitométrica o en indicadores de la tasa de recambio óseo.

Sin embargo, el análisis que condicione las opciones que ofrece una forma terapéutica u otra debe ir más allá. Concretamente, es importante atender a las características de la actuación de cada preparado. En otras palabras, debe ser priorizada una sustancia que ejerza un control directo sobre mecanismos reguladores del metabolismo óseo. Es paradigmático, en ese sentido, el caso del flúor, que utilizado en determinadas condiciones ha aumentado la densidad ósea pero a costa de crear un hueso de mala calidad. Sin embargo, cuando se emplea una sustancia natural responsable del sostenimiento de un equilibrio adecuado entre formación y pérdida óseas, y a partir de cuya desaparición o reducción significativa se desencadena el proceso de destrucción ósea acelerada, el bloqueo de la pérdida ósea sigue un patrón prácticamente superponible a lo que antes hacía la propia fisiología.

Finalmente, un tercer elemento debe entrar en este análisis: la integralidad. Esta idea nace de la consideración del estado global de la mujer posmenopáusica, donde la variable ósea constituye sólo uno de los frentes de atención. La clínica generada por el hipogonadismo, con sus secuelas en la calidad de vida, o la atención al aparato cardiovascular o al sistema nervioso, obligan a plantearse un acercamiento global a la mujer, de manera que la terapia elegida debería, de forma ideal, ajustarse al máximo al perfil particular de las necesidades presentadas por cada mujer.

Correspondencia: Dr. A. Cano Sánchez.
Servicio de Ginecología. Hospital Clínico.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 106-109

Rasgos principales de la acción estrogénica en el metabolismo óseo

El metabolismo óseo, dada su trascendencia para la economía, presenta un sistema regulador com-

plejo que, como en todas las funciones trascendentales para la supervivencia, incluye varios sistemas implicados.

El llamado sistema hormonal integrado calciotrópico abarca a la parathormona (PTH), calcitonina y vitamina D. Presenta un equilibrio perfecto entre sus tres integrantes, siempre con el propósito de mantener un adecuado control de los valores de calcio extracelular. Utiliza el gran reservorio de calcio óseo como fuente final de aporte, siempre con la finalidad de mantener valores muy estables en el calcio extracelular, elemento clave para funciones básicas celulares.

Junto a este gran sistema, el hueso presenta una sofisticada red de reguladores locales donde, junto a otras sustancias y hormonas, están los estrógenos. Los detalles de la acción estrogénica en el hueso no son aún suficientemente conocidos. Hace algo más de una década, un grupo de investigadores identificó receptores estrogénicos en líneas celulares de osteoblastos, si bien en concentración baja¹. Es posible que, al igual que en otros territorios sensibles a la acción estrogénica, como es la pared vascular, la acción de los estrógenos incluya mecanismos no mediados por receptor. Lo que está ya bien establecido es que los estrógenos tienen capacidad de actuar sobre distintos mediadores del sistema inmunológico, como distintos tipos de interleucinas y que, bien directamente o a través de regulación sobre factores de crecimiento como la familia del factor transformador de crecimiento tipo beta (TGF- β), éstas modulan la función de osteoclastos y osteoblastos.

Como complemento a estos datos experimentales, estudios sobre biopsias de cresta ilíaca muestran con nitidez que el recambio óseo es altamente sensible a la oferta estrogénica, con mayor activación de unidades de remodelado si los estrógenos se encuentran a concentración baja². En resumen, los estrógenos son reguladores locales del metabolismo óseo y, tanto o más importante, son reguladores fisiológicos, de manera que su aporte no supondrá que llegue al hueso una sustancia extraña, sino el regulador natural que ha ejercido una acción clave durante años. Curiosamente, además, este regulador ha demostrado ser crucial no sólo en la evitación de la destrucción acelerada, como se acaba de comentar, sino también en el proceso acumulativo de masa ósea que se produce durante la adolescencia y juventud temprana, como demuestran los casos de hipogonadismo primario, como el síndrome de Turner, donde la masa ósea queda enormemente alejada del pico que se alcanza en la población normal.

Si el estrógeno parece eficaz, y al mismo tiempo resulta ser un regulador natural, parece lógico que pueda considerarse como el candidato ideal en la mujer posmenopáusica si en esta fase demuestra también ser eficaz.

Eficacia de estrógenos frente a la osteoporosis en la posmenopausia

Una dificultad con la que inmediatamente se tropieza en esta sección es la ausencia de estudios que, teniendo como objetivo primario la prevención de fracturas, y con un diseño acorde con el máximo nivel de evidencia, hayan incorporado a gran cantidad de pacientes. Llegado este momento, no debe concluirse que no exista esa capacidad anti-fractura en los estrógenos, sino que el estudio no ha sido realizado. Otras consideraciones, entre las que debe incluirse la perspectiva de beneficio de la industria farmacéutica implicada o la asunción de que se trata de un objetivo suficientemente diáfano a la luz de los datos ya disponibles, han podido influir en la ausencia de ensayos de esta naturaleza. Sin embargo, a menor escala, estudios aleatorizados y doble ciego, con inclusión de placebo, han demostrado eficacia anti-fractura vertebral en mujeres que ya eran osteoporóticas². En realidad, observaciones indirectas vienen a corroborar esa capacidad para los estrógenos. Concretamente, los SERM, como el raloxifeno, adquieren buena parte de sus ventajas a partir de su capacidad de mimesis de la acción estrogénica. Hay ya información suficiente a escala molecular que demuestra que, a escala ósea, éste parece ser el caso, y conectando con el razonamiento anterior, estudios de diseño indiscutible como el MORE, han demostrado eficacia del preparado contra las fracturas vertebrales.

Al margen de estas consideraciones, y como se apunta anteriormente, la práctica ausencia de riesgo de fractura en mujeres con menopausia reciente obliga a que los criterios sobre eficacia de sustancias antirresortivas deban resolverse en el campo de parámetros subrogados, como son la densidad mineral ósea o los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En este sentido, hay cantidades enormes de bibliografía que demuestra la eficacia de los estrógenos.

Un matiz que no puede pasarse por alto en esta sección es la posibilidad de encontrar a mujeres que, habiendo iniciado pérdida rápida de hueso tras la caída en la producción hormonal del ovario, parezcan refractarias a la reposición estrogénica. Constituyen una población escasa, pero que ha sido identificada en muchos estudios. No deja de sorprender la paradoja de que, habiéndose desencadenado el fenómeno como consecuencia del hipopostrogenismo, no exista respuesta cuando éste se reequilibra. En realidad, hoy día hay una posición muy crítica al respecto, que pasa por la consideración de las debilidades de las técnicas densitométricas; siendo posiblemente la mejor tecnología de que disponemos, hay distintos factores, como puede ser el tamaño vertebral, errores ligados al operador u otras variables que en la práctica acrecientan considerablemente el error obtenido con los mode-

los suministrados por las empresas fabricantes de estos aparatos. Posiblemente éste sea un dato que no se debe perder de vista a la hora de interpretar los hallazgos de Cummings, quien tras usar terapia antirresortiva encontró que había una buena respuesta en términos de resistencia a fractura en mujeres en las que los valores densitométricos no se modificaban.

Otras cuestiones pertinentes en cuanto a acción estrogénica

Es evidente que el uso de estrógenos no carece de algunos problemas que subyacen como determinantes de los problemas de cumplimiento que tienen estos preparados. Las cifras obtenidas en población española ponen de manifiesto que, incluso en poblaciones muy motivadas, la tasa de abandonos excede lo razonable³. Las molestias, que incluyen sangrado genital, abotargamiento o cancerofobia, por citar sólo algunas, que aparecen en las usuarias, están en contra del mantenimiento de la terapia. Sin duda, es urgente abordar esta cuestión, y un camino esperanzador se está abriendo con el uso cada vez más amplio de dosis bajas. Se pretende jugar con lo que en muchos campos de la ginecología se conoce ya como la teoría de la jerarquía estrogénica, que nace de la observación según la cual la sensibilidad a los estrógenos es distinta en los distintos campos sensibles a la acción de estas hormonas. Ésta parece ser la situación del recambio óseo, en el que las dosis de estrógeno necesarias para su bloqueo son muy inferiores a las necesarias para suprimir la clínica vasomotora que agobia a algunas mujeres en los primeros años del climaterio. Por tanto, sería posible extender estas pautas de bajas dosis a amplias capas de la población, que no sufren de sofocos o que ya presentan una edad donde éstos han desaparecido, y conseguir la protección del hueso. Más aún, estas pautas eliminan casi por completo la pléyade de efectos indeseables antes mencionados, siendo por tanto aplicables durante años.

Otra cuestión de interés, finalmente, surge con fuerza en la bibliografía: las asociaciones con otros antirresortivos. Cada vez parece más evidente que puede haber cierto efecto sumatorio en la asociación con bifosfonatos o calcitonina, un arma que puede manifestarse como particularmente eficaz en mujeres con osteoporosis manifiesta desde fases tempranas de su posmenopausia.

Tibolona y fitoestrógenos

Como ocurre con los SERM, la tibolona y los fitoestrógenos adquieren su relevancia por su capacidad para actuar a partir de caminos similares a los seguidos por los estrógenos.

La tibolona es un gestágeno de la familia de los norderivados que, una vez ingerido, genera meta-

bolitos con afinidad triple, pues se unen a receptores de estrógenos, andrógenos y gestágenos. Aporta, por tanto, cierta actividad androgénica lo que, según se considere, puede ser ventajoso o perjudicial. Consideraciones en cuanto a la libido o al metabolismo lipídico ilustran perfectamente una y otra categoría. La cuestión ahora es si en cuanto al metabolismo óseo existe o no algún valor añadido para la tibolona.

Algunos estudios han encontrado que la asociación de andrógenos a los estrógenos puede reforzar la acción antirresortiva de los segundos. No hay una gran producción de bibliografía que refleje estudios comparativos. Sin embargo, los que hay evidencian comportamientos que no son superiores a los de los estrógenos. En un reciente estudio irlandés, los estrógenos equinos se comportaron de modo similar a la tibolona en cuanto a respuesta de masa ósea vertebral, e incluso fueron levemente superiores en cuanto a densidad en el cuello de fémur⁴.

La situación es algo distinta, por muchos motivos, en el caso de los fitoestrógenos. Se trata de sustancias procedentes de plantas que, por su estructura similar a los estrógenos, pueden unirse a su receptor y activarlo. Hay tres grandes familias, las isoflavonas, los cumestanos y los lignanos, si bien la información disponible se centra particularmente en el grupo de las isoflavonas. Curiosamente, la estructura similar a los estrógenos no lo es tanto como para solaparse por completo a la acción estrogénica. Concretamente, la afinidad por el receptor es muy inferior, y el reciente descubrimiento de dos tipos de receptor estrogénico, el alfa y el beta, ha permitido encontrar que hay una afinidad preferencial por la forma beta. Evidentemente, esto ha abierto un campo nuevo de enormes esperanzas, donde se trata de investigar qué puede traducirse de esta acción más selectiva hacia este subtipo de receptor cuyo papel diferencial está aún caracterizado parcialmente. Datos preliminares ponen de manifiesto que esta acción se traduce en escasa capacidad proliferativa sobre endometrio o mama, de donde se concluye que pueda derivarse una acción menos dudosa en cuanto a potencial oncogénico.

Al margen de ésta y otras acciones de gran interés, en el campo del metabolismo óseo hay todavía poca experiencia. Sin embargo, la bibliografía sobre estudios clínicos y experimentales comienza ya a ser insistente, evidenciando un efecto protector de los fitoestrógenos. Así, un estudio italiano extendido hasta un total de 24 meses ha demostrado que la ipriflavona mantiene masa ósea frente a la pérdida observada en el grupo control no tratado⁵. Sin duda, estamos sólo en los inicios, pero todo parece indicar que la participación en la vía de los estrógenos confiere a estas sustancias también un efecto protector.

Integralidad

Finalmente, las opciones que se deben considerar en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica deben tener en cuenta que este período de la vida requiere en la mujer una atención a la propia clínica que genera la menopausia (sofocos, hipotrofia genital y colpitis, alteraciones del tono vital y la libido, etc.), y a otros problemas que, como sucede con el aparato locomotor, pueden generarse en otros sistemas. Concretamente, la enfermedad cardíaca coronaria o el deterioro cognoscitivo constituyen dos cuestiones donde, con mayor o menor grado de evidencia, hay serias sospechas de una posible dependencia más o menos clara del equilibrio hormonal ovárico.

Tal vez uno de los aspectos que más interés está generando en la actualidad es el de la calidad de vida. Cada vez hay más estudios en la bibliografía que ponen de manifiesto que la calidad de vida de la mujer se deteriora como consecuencia de la clínica climatérica, y que la sustitución hormonal es eficaz como sistema corrector.

Por tanto, a la hora de una consideración global de la mujer, y de acuerdo a lo manifestado anteriormente, la opción hormonal aparece como la primera herramienta a considerar pues, siendo eficaz, es la más completa. Ésta es, también, la recomendación de conferencias de consenso y comités de expertos. Otras consideraciones, que abarcan desde

el rechazo a las hormonas por parte de la usuaria hasta intolerancia o gravedad del cuadro osteoporótico, dejan abierta la puerta a otras opciones. Dentro de la opción hormonal pueden considerarse, la tibolona y los fitoestrógenos. Los fitoestrógenos son tal vez la alternativa más original, por su respeto hacia el cáncer endocrino dependiente y sus buenas tolerancia y aceptación, si bien necesitamos aún un poco más de experiencia en cuanto a su eficacia frente a la osteoporosis.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Cano A. Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1995; 20: 91-9.
4. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during two years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 327-33.
5. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S et al. Effect of ipriflavone, a synthetic derivative of natural isoflavones, on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.