

Efectes del tractament hormonal substitutiu sobre la pèrdua òssia a la menopausa

C.A. Castelo-Branco i Flores

Departament de Ginecologia i Obstetrícia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Introducció

L'osteoporosi, malaltia relacionada amb la menopausa i l'envelliment, afecta milions de dones arreu del món i es caracteritza per una disminució del contingut mineral ossi i un augment en la susceptibilitat de presentar fractures¹⁻³.

La massa òssia roman pràcticament estable en les dones mentre que els estrògens són dins el límit premenopàusic. Quan el nivell d'estrògens davalla com a resultat d'una ooforectomia bilateral^{4,5}, malalties hipotàlamo-hipofisàries⁶, administració d'anàlegs de la GnRH⁷ o simplement de la menopausa natural⁸, sempre es detecta una pèrdua del contingut mineral ossi. Aquest fet a la llarga comportarà un augment en la freqüència de fractures relacionades amb l'osteoporosi³. La millor part de la pèrdua òssia en la dona té lloc durant els 2 o 3 primers anys després de la menopausa, tot i que ja a la perimenopausa es detecten disminucions del contingut mineral a l'os trabecular^{9,10} (figs. 1 i 2).

Amb les noves tècniques de diagnosi i amb el tractament hormonal substitutiu (THS) podem avui en dia, d'una banda, diagnosticar estats d'osteopènia avançats abans que es presenti la fractura per osteoporosi; i d'altra, endarrerir la pèrdua de massa òssia i reduir la seva intensitat reduint, doncs, la incidència d'aquestes fractures.

Epidemiologia

La prevalença mundial de l'osteoporosi i de complicacions relacionades es troba en un augment alarmant. A Suècia la incidència de fractures de coll de fèmur va augmentar en un 109 % entre 1965 y 1983. Tendències en la mateixa direcció s'han observat a Bèlgica, Noruega, Canadà, Regne Unit, Finlàndia, Itàlia, Estats Units i Espanya¹¹.

Les fractures per osteoporosi més freqüents són les vertebrals, les del coll de fèmur i les de Colles. La importància d'aquestes fractures sobre la salut pública pot avaluar-se mesurant la morbiditat i la mortalitat. Això es copsa amb claredat en les fractures del coll de fèmur. Deixant de banda els costos d'assistència aguda

d'aquestes fractures, la mortalitat als 75 anys és del 18 %, entre un 15-25 % dels pacients necessiten recolzament durant més d'un any, i caldrà el suport d'altres persones a llarg termini en un 35 % dels casos.

Per tot l'anterior es comprèn que l'osteoporosi és un problema important en la sanitat pública dels països industrialitzats, tant per les seves conseqüències clíniques com pel progressiu augment de les despeses sanitàries. Així, als EUA els costos per osteoporosi s'avaluen en 6,4 bilions de dòlars/any¹², a Austràlia en quatre-cents milions de dòlars/any¹³, a Alemanya en 375 mi-

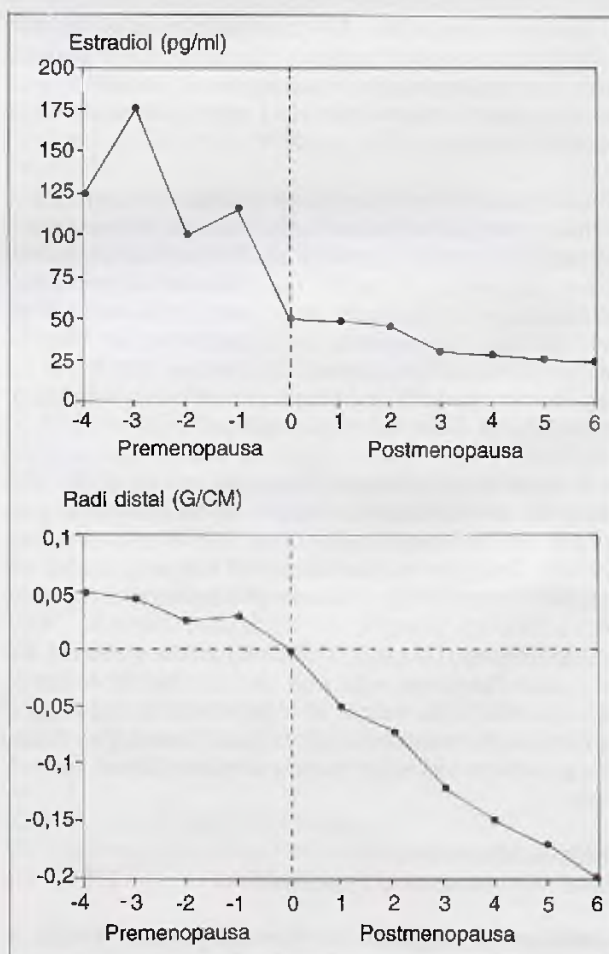


Fig. 1. Efecte de la menopausa sobre el contingut mineral ossi (relació nivells d'estradiol plasmàtic/massa òssia). (De Falch⁹ i Ettlinger¹⁰). La millor part de la pèrdua d'os cortical en la dona té lloc durant els dos o tres primers anys després de la menopausa.

Correspondència: C.A. Castelo-Branco.
Departament de Ginecologia i Obstetrícia.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarreal, 170.
08036 Barcelona.

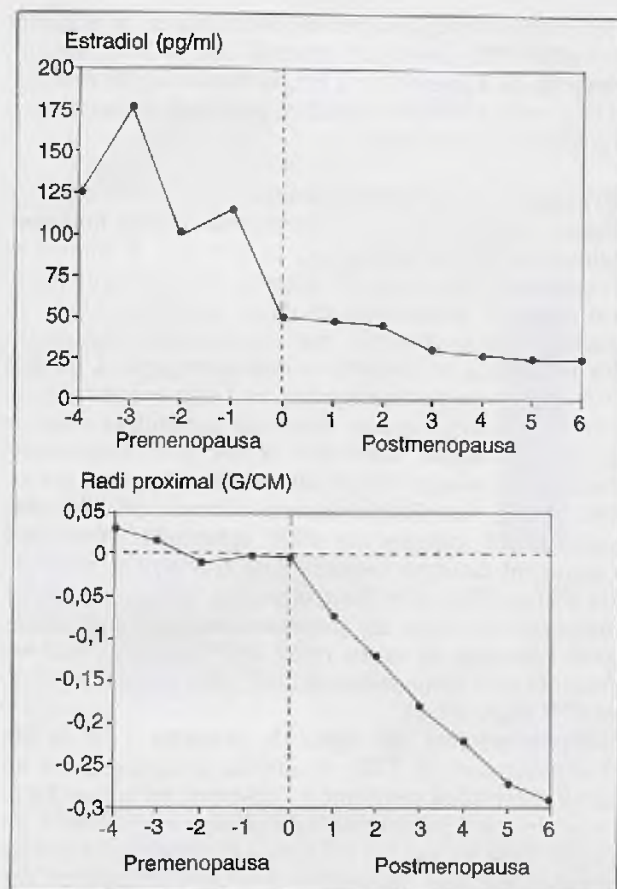


Fig. 2. Efecte de la menopausa sobre el contingut mineral òssia (relació nivells d'estradiol plasmàtic/massa òssia). (De Falch⁹ i Ettlinger¹⁰.) Tot i que ja a la perimenopausa es detecten disminucions del contingut mineral en l'os trabecular, la pèrdua òssia és més important durant els dos o tres primers anys després de la menopausa.

lions de marcs/any (només les fractures de fèmur)¹⁴ i en un estudi recent elaborat a Espanya, la despesa de la sanitat pública per aquest concepte se xifra en 16.000 milions de pessetes/any¹⁵.

Hi ha un percentatge de pèrdua de massa òssia propi de l'envelliment, però per poder estalviar una pèrdua en excés, cal saber quins factors poden protegir i quins accelerar la disminució de la mineralització de l'os. A les taules I i II es detallen els diversos factors de risc i de protecció envers l'osteoporosi.

Diagnòstic precoç de la pèrdua de massa òssia

Els dos principals factors determinants per al desenvolupament de l'osteoporosi postmenopàusica són probablement el pic de massa òssia i el ritme de la pèrdua òssia postmenopàusica. Ambdues situacions són mesurables avui dia. D'una banda el contingut mineral òssia és quantificable mitjançant tècniques com la densitometria (simple, dual o de radiografia), tomografia axial computada i atenuació d'ultrasons entre d'altres (taula III). A la taula IV destaquem algunes característiques de les tècniques més usades. D'altra banda hi ha marcadors plasmàtics de l'activitat metabòlica de l'os. Així, augments de la fracció calci/creatinina o hidroxiprolina/creatinina en l'orina i del calci o de les fosfatases àcides

TAULA I
Factors de risc per a l'osteoporosi

Genètics
Sexe femení
Raça blanca
Història familiar
Antropomètrics
Talla baixa
Biòtip leptosòmic
Pell prima
Hormonals
Manca d'estrògens
Menopausa (natural/quirúrgica)
Amenorrees per anorèxia nerviosa
Corredores de marató
Menarquia tardana
Hipogonadisme primari
Nutrició
Ingesta pobre de calci
Dieta hiperproteica
Manca de vitamina D
Excés de cafeïna
Conductuals
Nul·liparitat
Disminució de l'activitat física
Enolisme i/o tabaquisme
Poca insolació
Medicacions
Corticosteroides
Antiepilèptics
Psicòtrops
Malalties
Endocrines
Hipogonadisme
Hiperadrenocortisolisme
Hipertiroidisme
Hiperparatiroidisme
Diabetis
Digestives
Gastrectomia
Malabsorció
Hepatopaties
Malnutrició
Anorèxia nerviosa
Moll d'os
Mieloma múltiple
Mastocitosi
Carcinomatosis disseminada
Connectivopaties
Osteogènesi imperfecta
Neurològiques
Accident vascular cerebral
Parkinson
Altres
Artritis reumatoïdal
Obstrucció crònica al flux aeri

TAULA II
Factors de protecció per a l'osteoporosi

Poliartrosi primària
Obesitat
Alletament
Ingesta alta de calci durant el creixement
Ingesta alta de calci a la menopausa (?)
Fluoració de l'aigua
Augment de l'activitat física durant el creixement
Augment de l'activitat física durant la menopausa
Tractaments amb tiazides
Tractament hormonal substitutiu a la menopausa

TAULA III
Mètodes per avaluar el contingut mineral ossi

Radiològics
Radiometria
Fotometria
Índex de Shigh
Absorciometria dual per radiografia (DEXA)
Tomografia axial computada
Gammagràfiques
Gammagrafia òssia
Anàlisi d'activació de neutrons
Absorciometria fotònica d'un fotó
Absorciometria fotònica de doble fotó
Ecogràfics
Atenuació ultrasònica (BUA)
Velocitat ultrasònica
Histològics
Biòpsia òssia (histomorfometria)

en el plasma són suggeridors d'augment en la resorció, mentre que augments de la fosfatasa alcalina o de l'osteocalcina suggereixen activitat osteoblàstica. De la combinació dels resultats d'aquests paràmetres podem saber aproximadament el cabal ossi (mesurant el contingut mineral ossi) i l'índex de desgast d'aquest (mesurant el balanç entre els marcadors de formació/resorció).

Mecanismes de la pèrdua del contingut mineral ossi

L'esquelet es troba en constant destrucció i remodelatge. Aproximadament un 8 % d'aquest es recanvia cada any en un procés ordenat de resorció i formació. Amb l'envelliment els osteoblasts esdevenen menys competents i no omplen completament els buits creats pels osteoclasts. Això que ja comença a succeir als 35 anys en ambdós sexes té, normalment, poc relleu clínic en aquestes edats, emperò a la menopausa, amb el descens dels estrògens plasmàtics, la situació esdevé més agressiva augmentant l'activitat de resorció i el nombre de llocs on hi ha remodelació òssia. És a dir, la manca d'estrògens es tradueix en una acceleració de la pèrdua d'os relacionada amb l'edat. La taxa de pèrdua d'os trabecular després d'iniciada la menopausa és d'un 5 % per any¹⁶, per la qual cosa després dels 5 primers anys postmenopausa es pot deplecionar el contingut ossi a extrems molt baixos. Aquesta taxa de pèrdua tan intensa s'atenueja gradualment, però si continua pot arribar a unes densitats òssies tan baixes que les fractures poden succeir espontàniament. En aquest punt ja és irreversible la pèrdua de contingut de l'os. Christiansen et al varen demostrar que l'administració d'estrògens a

dones amb menopausa recent es traduïa en un augment transitori del contingut mineral ossi¹⁷. Normalment, després de 6 mesos de THS, la formació i la resorció d'os tornen a estar en equilibri, però amb un *turnover* o recanvi molt més lent¹⁸.

Prevenició de la pèrdua òssia

Essent la pèrdua d'os a la menopausa deguda fonamentalment al déficit estrogènic, és obvi que la solució és reemplaçar l'hormona. El descens del contingut mineral ossi a la menopausa és degut principalment a un augment en la resorció, que és reversible mitjançant les propietats antiresortives dels estrògens. L'ús dels estrògens a la postmenopausa és l'únic esquema terapèutic demostrat que té una acció preventiva sobre la pèrdua de massa òssia que té lloc a la menopausa. Nombrosos assaigs clínics han estudiat diferents preparats, dosis, vies d'administració i durada del THS, havent assolit conclusions molt semblants. Nosaltres, comparant diversos esquemes de tractament substitutiu enfront d'un grup control vàrem trobar diferències significatives entre les pacients tractades amb estrògens i les que no varen rebre cap medicació, tant en pacients amb menopausa natural¹⁸ com ooforectomitzades^{18,19} (figs. 3 i 4).

Independentment del tipus de preparat i de la via d'administració el THS és efectiu si aconseguim un nivell d'estradiol semblant a l'observat en la fase fol·licular del cicle menstrual normal (aproximadament 50 pg/ml; taula V). Certes situacions clíniques faran que de vegades les dosis suggerides a la taula V hagin de ser modificades. El tabaquisme i la ingesta de calci poden modificar l'efectivitat de les dosis anteriorment indicades. Així, fumar disminueix la biodisponibilitat de l'estradiol en aproximadament un 50 % i mentre que autors com Ettinger afirmen que una ingesta elevada de calci (superior a 1.500 mg/dia) fa disminuir en un 50 % la dosi d'estrògen necessària per estalviar la pèrdua òssia a la postmenopausa (0,6-0,3 mg/dia de conjugats equins)²⁰ altres com Riis i Christiansen²¹ no detecten canvis significatius en afegir calci al THS.

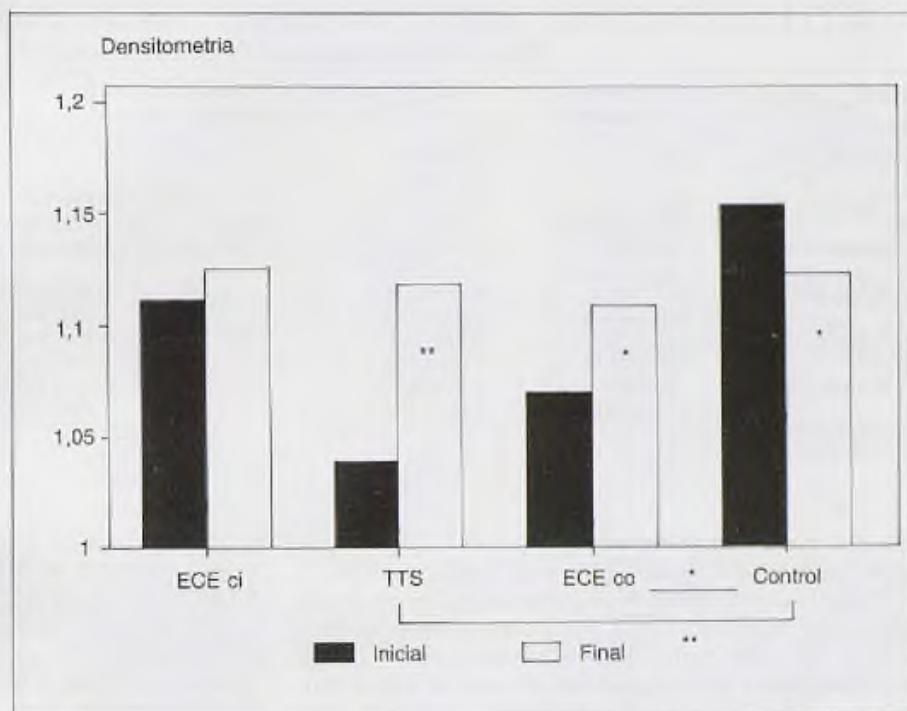
Tot i l'evidència de l'efecte protector dels estrògens, moltes dones postmenopàusiques recerquen, i molts metges recepten, suplement de calci en lloc d'estrògens. Si bé és cert que situacions de déficit de calci promouen la pèrdua de contingut ossi, la ingesta de dosis elevades de calci ha demostrat *no tenir cap efecte en la prevenició de la pèrdua òssia relacionada amb la menopausa*²¹⁻²³. Així, sabem que afegir 1.000 mg/dia de calci de 6-36 mesos no modifiquen el contingut mineral ossi^{21,22}, com tampoc no el fa augmentar la dosi doble de 2.000 mg/dia²¹.

TAULA IV
Comparació de les tècniques de quantificació de la massa òssia més utilitzades

Tècnica	Lloc	Percentatge variació interassaig	Radiació (mrem)	Cost (ptes)
SPA	Radi/cúbit distal	± 2 - 4	10	7- 9.000
DPA	Fèmur (coll)	± 3 - 5	10	7- 7.000
	L ₂ -L ₄	3	300-500	12-15.000
QCT	L ₂ -L ₄	± 5 -10	750	18-20.000
BUA	Calcani	± 7 -10	0	3- 4.000

SPA: Absorciometria fotònica d'un fotó. DPA: Absorciometria de doble fotó. QCT: Tomografia axial computada. BUA: Atenuació ultrasònica.

Fig. 3. Efecte del tractament hormonal substitutiu sobre el contingut mineral òssi (De Castelo-Branco et al¹⁸). ECE ci: estrògens conjugats equins en règim cíclic. ECE co: estrògens conjugats equins en règim continuat. TTS: sistemes transdèrmics d'administració d'estradiol. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.



Efectes del THS sobre la massa òssia

Reducció del risc de fractura. Tot i que amb les tècniques de quantificació de massa òssia disponibles actualment podem demostrar l'efecte protector del THS sobre la massa òssia, la mesura real de l'eficàcia del tractament substitutiu és la reducció de l'índex de fractures. A la taula VI es descriuen diversos dels estudis que sostenen el paper dels estrògens i, en conjunt, aquests resultats mostren una clara relació inversa entre la utilització del THS i l'índex de fractures.

El temps d'inici del tractament i la seva durada són dues consideracions força importants. Iniciar el tractament com més aviat millor ha estat recomanat comuna-

TAULA V
Dosi mínima efectiva d'estrògens per estalviar la pèrdua òssia en la postmenopausa

Compost	Dosi	Nivells plasmàtics d'estradiol (pg/ml)
17-beta-estradiol (crema)	1,5 (mg/dia)	50-60
17-beta-estradiol (STT)	50 (µg/dia)	50-60
17-beta-estradiol (oral)	2,0 (mg/dia)	50-60
Estrògens conjugats	0,6 (mg/dia)	50-60

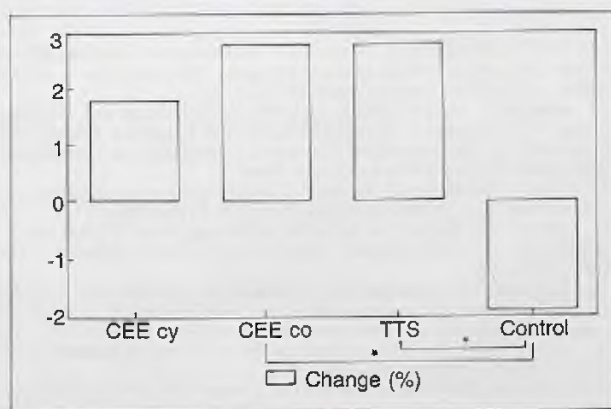


Fig. 4. Efecte del tractament hormonal substitutiu sobre el contingut mineral òssi en pacients amb annexectomia bilateral. (De Castelo-Branco et al¹⁹.) CEE cy: estrògens conjugats equins en règim cíclic. CEE co: estrògens conjugats equins en règim continuat. TTS: sistemes transdèrmics d'administració d'estradiol. * $p < 0,05$.

ment i, com ja abans de la menopausa es detecten pèrdues d'os trabecular (figs. 1 i 2), hauria de començar a considerar-se iniciar l'ús del THS en dones en risc a la perimenopausa. D'altra banda, a més llarga durada del THS més grans seran els beneficis. Tractaments de 5 a 10 anys redueixen significativament el risc de fractures relacionades amb l'osteoporosi, però l'aturada d'aquests implica una resorció del contingut mineral òssi i una certa pèrdua en la protecció enfront d'aquesta malaltia. Per això hi ha autors que propugnen el tractament substitutiu per sempre des de la menopausa. En aquests casos sempre cal tenir clar el balanç risc/benefici del THS.

Paper dels gestàgens en la protecció enfront de la pèrdua de massa òssia. Des dels treballs de Nachtigall²⁵ i Gambrell²⁶ es coneix l'obligatorietat d'afegir gestàgens al tractament substitutiu de la menopausa per prevenir, principalment en les dones amb úter, els efectes indesitjables dels estrògens. Els estudis realitzats fins ara no semblen demostrar cap efecte nega-

TAULA VI
Efecte dels estrògens en l'índex de fractures*

Autor/any	Nombre de pacients	Assaig	Durada de l'assaig (anys)	Observacions
Gordan, 1973	120	Prospectiu	25	
Hammond, 1979	301 THS 309 control	No aleatori Retrospectiu	5	Fractures 15 % control/8,6 % THS
Lindsay, 1980	58 THS 42 control	Prospectiu No aleatori	9	Reducció significativa de les deformitats THS
Weiss, 1980	327 THS 576 control	Retrospectiu Cas/control	1	Risc fractura no THS = 1 Risc THS = 0,43
Paganini, 1981	91 THS 166 control	Retrospectiu Cas/control	5	Risc fractura THS > 60 mesos = 0,42
Kreiger, 1982	98 THS 884 control	Retrospectiu Cas/control	2	Ús d'estrògens > 6 mesos Odds ratio = 0,5

*Modificada de Genant²⁴.

tiu dels gestàgens sobre el paper protector dels estrògens en la massa òssia^{20,24}. A més, Lindsay, utilitzant 17-beta-hidroxiprogesterona sense estrògens va detectar també augments significatius del contingut mineral ossi²⁷. Un altre autor, Hart²⁸, va observar resultats semblants amb un gestagen nor derivat, la noretindrona, en un estudi de 2 anys de durada.

Paper del calci. Tot i que certes patologies caracteritzades per estats de déficit de calci es tradueixen en situacions de pèrdua de massa òssia, una ingesta alta de calci a la menopausa té un paper poc important en la prevenció i el tractament de la pèrdua del contingut mineral ossi relacionada amb la menopausa^{7,21-23}.

Conclusions

El THS, quan es comença aviat, al principi de la menopausa o fins i tot abans, protegeix l'os de la pèrdua del seu contingut i li estalvia futures fractures relacionades amb l'osteoporosi. Aquests tractaments haurien de mantenir-se, un cop iniciats, com a mínim 10 anys, essent un tema més o menys controvertit la seva continuació per sobre dels 15 anys.

BIBLIOGRAFIA

- Smith DM, Khairi MRA, Norton J, Johnston CC Jr. Age and activity effects on rate of bone mineral loss. *J Clin Invest* 1976; 58:716-721.
- Richelson LS, Wahner HW, Melton III LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311:1.273-1.275.
- Jensen GJ, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol F. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures: A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 1982; 166:75-81.
- Palumieri E, Gelmini G, Bonati PA, Bergonzani M, Davoli L. Effect of ovariectomy on bone mass. Transverse study using photon densitometry. *Minerva Ginecol* 1987; 39:607-613.
- Lindsay R. Estrogens in prevention and treatment of osteoporosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119:1.806-1.810.
- Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffee RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251:626-629.
- Ettinger B. Prevention of osteoporosis: Treatment of estradiol deficiency. *Obstet and Gynecol* 1988; 72 (supl.):12-17.
- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 16:522-525.
- Falch JA, Oftebro H, Haug E. Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,26-dihydroxyvitamin D or vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:836-841.
- Ettinger B. Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1988; 72 (supl.):31-36.
- Avioli LV. Epidemiology of osteoporosis and its complications. A: Peck WA. Prevention of postmenopausal osteoporosis. Dream or reality? Nova Jersey, Parthenon, Carnforth, 1990;11-19.
- Holbrook TL, Grazier K, Kelsey JL et al. The frequency of occurrence, impact and cost of musculoskeletal conditions in the United States. Chicago, Am Acad of Orthopaedic Surg, 1985.
- Wren BG. Cost-effectiveness of hormonal replacement therapy. A: Ziche-la L, Whitehead MI, van Keep PA. The climacteric and beyond. Nova Jersey, Parthenon, Carnforth 1987; 55-62.
- Schneider HPG. Kosten-Nutzen-Risikoberechnung der Östrogen-therapie. A: Lauritzen C. Menopause. Hormonsubstitution heute. Perimed Fachbuch. Alemania, Erlangen, 1987:153-160.
- Unidades de menopausia. Boletín informativo SEEM 1990; 1:1-8.
- Stevenson JC, Lees B, Banks LM, Whitehead MI. Assessment of therapeutic options for prevention of bone loss. A: Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ. (eds.). Osteoporosis, 1987; Copanahgue, Osteopress Aps., 1987:489-493.
- Christiansen C, Christiansen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Thomsen I. Prevention of early postmenopausal loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:273-279.
- Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Pons F, González-Merlo J. The effect of hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 (en premsa).
- Castelo-Branco C, Pons F, González-Merlo J. Bone mineral density in surgical postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas* 1992 (en premsa).
- Ettinger B, Genant HG, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106:40-45.
- Riis BJ, Christiansen C. Prevention of postmenopausal bone loss. Effects of alternative administration forms of estrogens, alternative gestagens and calcium addition. *Nuc Compact* 1987; 18:24-28.
- Hormsan A, Marshall DH, Peacock M. Age-related bone loss and osteoporosis. A: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC et al (eds.). Osteoporosis: Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Copenhagen, Aalborg Stiftsborgtrykkeri, 1984.
- Nilas L, Christiansen C, Rørdro P. Calcium supplementation and postmenopausal bone loss. *Br Med J Clin Res* 1984; 289:1.103-1.106.
- Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC. Estrogens in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1.842-1.846.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74-79.
- Gambrell RD. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas* 1978; 1:107-112.
- Lindsay R, Hart DM, Purdie D et al. Comparative effects of oestrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54:193-195.
- Hart DM, Abdalla H, Clarke D et al. Preservation of bone mass in postmenopausal women during therapy with estrogens and progestogens. A: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC et al (eds.). Osteoporosis: Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Copenhagen, Aalborg Stiftsborgtrykkeri, 1984.