La terapia estrógenos-progestinas reduce las fracturas osteoporóticas, pero no provee efectos benéficos totales: datos del WHI

Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. JAMA 2003; 290: 1729-1738.

CAULEY JA, ROBBINS J, CHEN Z, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia de combinación estrógenosprogestinas (TEP) aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas sanas, de acuerdo con estos datos del Women´s Health Initiative, WHI. En este estudio aleatorizado controlado con placebo, 16.608 mujeres entre 50 y 79 años recibieron TEP (0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP) y placebo. El seguimiento terminó a los 5.6 años. El principal objetivo esquelético fueron las fracturas osteoporóticas, la DMO (medida en 1024 mujeres al ingreso, y a 1 año y a 3 años), y el índice global riesgos-beneficios para TEP basado en el riesgo de fractura de cadera. Pocas usuarias de TEP sufrieron de fracturas osteoporóticas (8.6%; n 7.333) comparadas con las recipientes de placebo (11.1%; n 896), lo cual es una significativa reducción del riesgo [HR para las fracturas totales de 0.76 (95% IC, 0.69-0.83)]. Individualmente el HR fue 0.67 (IC 955, 0.47-0.96) para fractura de cadera, 0.71 (IC 95%, 0.59-0.85) para fracturas de la muñeca, y 0.65 (IC 95% 0.46-0.92) para fracturas vertebrales. No hubo diferencias significativas en la reducción del riesgo relativo cuando los resultados se ajustaron por edad, índice de masa corporal, (IMC), fumar, historia de caídas, historia de fracturas, ingesta de calcio o uso pasado de TEP. Entre las mediciones de DMO, la DMO de la cadera total a los 3 años aumentó a partir de la línea de base un 3.7% en el grupo de TEP comparado con 0.14 de aumento en el grupo placebo, una diferencia significativa ($p < 0.001$). Significancia similar se observó en la columna lumbar (4.6% de mayor aumento que el placebo). La medición del índice global, la cual fue designada como la sumatoria del riesgo beneficio de la TEP, se calculó en las mujeres determinada como riesgo de fractura bajo, medio o alto. La medición del índice global fue similar para todos los 3 grupos de riesgo de fractura (p valor de interacción = 0.54). Los autores notan que el análisis del índice global no indica beneficios globales del tratamiento con TEP, aun en mujeres con alto riesgo de fracturas.

Evidencia nivel I

Comentario. Este artículo amplía el análisis de los aspectos esqueléticos del WHI que fueron inicialmente publicados en julio del 2002. Estos análisis confirman la significativa reducción de fracturas en la columna, cadera y otros sitios con la TEP. Se hizo un intento de identificar subgrupos de mujeres cuyos beneficios esqueléticos fueran sustanciales en cuanto a los riesgos asociados a la TEP. Las participantes se estratificaron de acuerdo con un "puntaje de riesgo de fractura" designado para medir el riesgo de fractura de cadera. Aunque el riesgo de fractura se reduce de manera similar en todos los grupos de riesgo, la reducción del riesgo absoluto fue mayor con TEP en el grupo de mayor riesgo. Sin embargo, aun en este grupo, el beneficio (protección de fracturas de cadera) usado en la medición del índice global (GIA) no superó los riesgos incluidos en la medición.

Desafortunadamente el "puntaje (escore de riesgos de fractura" no identificó mujeres con alto riesgo de fracturas de columna, la fractura de mayor importancia clínica para mujeres postmenopáusicas más jóvenes, que son más propensas a recibir TEP para el control de los síntomas. Adicionalmente el GIA no incluye otras fracturas diferentes a las fracturas de cadera y no incluye problemas clínicos no amenazantes para la vida como los fogajes. Así, es posible que exista un subgrupo de mujeres que estén con alto riesgo para fracturas de columna en quienes los claros beneficios de protección de la TEP podrían sobrepasar los riesgos bien definidos.

Antes de recomendar el uso de la TE o la TEP para la prevención de osteoporosis en mujeres que no tengan síntomas vasomotores, este subgrupo debería ser bien definido hasta que al menos ese grupo se identifique. Los estrógenos no son la droga de primera elección para la prevención de osteoporosis, a pesar de que los datos del WHI documenten los beneficios esqueléticos de la TEP, hay otras opciones efectivas disponibles, y los estrógenos podrían ser una opción sólo para mujeres que tengan contraindicaciones, sean intolerantes o no respondan a esas otras opciones.

Michael McClung, MD, FACE
Director
Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

Comentario. Este subestudio del WHI confirma la sospechada y larga eficacia de la TEP sobre la prevención de os-

teoporosis y la reducción de fracturas, incluyendo la fractura de cadera. Estos hallazgos son aun más interesantes en cuanto que las mujeres en el WHI fueron relativamente jóvenes (para fracturas de cadera) de moderado a significativo sobrepeso (un fuerte factor de prevención para perdida ósea) y étnicamente diversas (otro factor negativo). Sin tratar de determinar el riesgo global, estos hallazgos podrían explicarse por sí solos: las hormonas reducen las fracturas.

Cuando se trata de medir el riesgo global versus el beneficio, este artículo reporta el mismo problema que otros del WHI, principalmente que ambos, se benefician de la TEP sobre la reducción de fracturas y que los riesgos son dependientes de la población investigada en el estudio. Mientras una población de mujeres caucásicas mucho más jóvenes y delgadas podrían haber tenido pocas, o no tener, fracturas de cadera y por lo tanto no reducción de fracturas de cadera, esa población podría haber tenido significativamente menos riesgo cardiovascular. El balance del índice global de riesgo y beneficio podría aún estar en disputa si se aplica al promedio de las usuarias de hormonas quienes iniciaron terapia hormonal para los síntomas vasomotores y obtienen protección de osteoporosis con un subproducto. Se debe ser extremadamente cuidadosos al extender los riesgos y beneficios vistos aquí, más allá de la población que ellos estudiaron.

James A. Simon, MD
Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology
George Washington University School of Medicine
Washington, DC

MENOPAUSIA AL DÍA

La combinación de PTH con alendronato no ofrece aumento significativo de la DMO, respecto de PTH sola

The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349: 1207-1215.

BLACK DM, GREENSPAN SL, ENSRUD KE, ET AL., FOR THE PATH STUDY INVESTIGATORS

La combinación de la hormona paratiroidea, PTH, con el bisfosfonato alendronato, no mejora la densidad mineral ósea total, DMO, que se ve con cada droga sola, aunque hay alguna diferencia significativa para medidas individuales, de acuerdo con los datos del estudio del Parathyroid Hormone and Alendronate (PTH).

En este estudio clínico aleatorizado, doble ciego, 238 mujeres postmenopáusicas (edad promedio, 69.4-70.7 años) con baja DMO en la cadera o la columna [definida como puntaje t (score < - 2.5 o -2.0 con un factor adicional de riesgo para osteoporosis] se asignaron a uno de estos tres grupos de tratamiento: inyección diaria de PTH (100 mcg/día), alendronato oral (10 mg/día) o ambos. El ensayo duró 12 meses; las tasas de adherencia no difirieron entre los grupos. Los objetivos fueron DMO en la columna y la cadera, medida en ambas áreas por DEXA y DMO volumétrica (CAT cuantitativo), y marcadores óseos. Se analizaron las diferencias entre la terapia combinada y la PTH también como la terapia combinada y el alendronato, pero no entre PTH y alendronato.

Los cambios promedio en el área de DMO mostraron un aumento similar en el grupo de PTH (6.3%) y en el grupo de terapia combinada (6.1%); en el grupo de alendronato hubo un 4.6% de aumento que no fue significativamente diferente del grupo de la terapia combinada.

En la DMO total de la cadera, la terapia combinada produce un aumento significativamente mayor que la PTH (1.9% vs. 0.3%; p 0.02); el alendronato fue similar a la terapia combinada. Los cambios en la DMO del cuello femoral fueron similares en los tres grupos. La baja DMO del radio distal también fue mayor en el grupo de PTH que en el grupo de terapia combinada (3.45 vs. 1.1%; p 0.001); los cambios en el grupo de alendronatos fueron similares a los de la terapia combinada. Los cambios promedio volumétricos de DMO mostraron que la PTH tenía significantemente un aumento mayor en la columna trabecular (25.5%) que la terapia combinada (12.9%); el grupo de alendronato tenía un aumento del 10.5%. La DMO de la cadera trabecular no difiere entre la PTH y la terapia combinada. Los marcadores de formación ósea (niveles de M-propéptido de colágeno tipo I) aumentaron agudamente en el grupo de PTH y estuvieron aún a los 12 meses en 150%. En el grupo de la combinación, los marcadores inicialmente aumentaron pero cayeron en un 15.7% bajo la línea de base a los 12 meses, una diferencia significativa entre los grupos (p 0.001). Los resultados de la terapia con alendronatos fue similar a la terapia combinada.

Diferencias significativas similares se notaron para las medidas de resorción ósea (C-termina telopéptido de colágeno tipo I). El grupo de PTH tuvo un aumento en los niveles, mientras la combinación y el grupo de alendronato tuvo una disminución.