

Rol de la THM en la prevención de osteoporosis

Dra. María Soledad Vallejo M.
Hospital Clínico Universidad de Chile

XXXI **CONGRESO**
DE LA
SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGIA
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM
26 y 27 DE ABRIL 2024

Introducción

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 27

DECEMBER 1947

NUMBER 6

OSTEOPOROSIS *

By FULLER ALBRIGHT, M.D., *Boston, Massachusetts*

2. The Post-Menopausal State. From the discussion above it is seen that senility is ushered in by a puberty in reverse. It is further seen that there are at least two steps in the turning-off of steroid production in the female, the menopause and the "adrenopause." Since estrin has a marked effect in stimulating osteoblasts (figure 6), the first of these steps is followed by osteoporosis. The relatively early onset of the menopause accounts for the fact that osteoporosis is so much more common in females.

A second etiology for osteoporosis on a steroidal basis, therefore, is the post-menopausal state where the cause is a lack of estrin production.



Fuller Albright

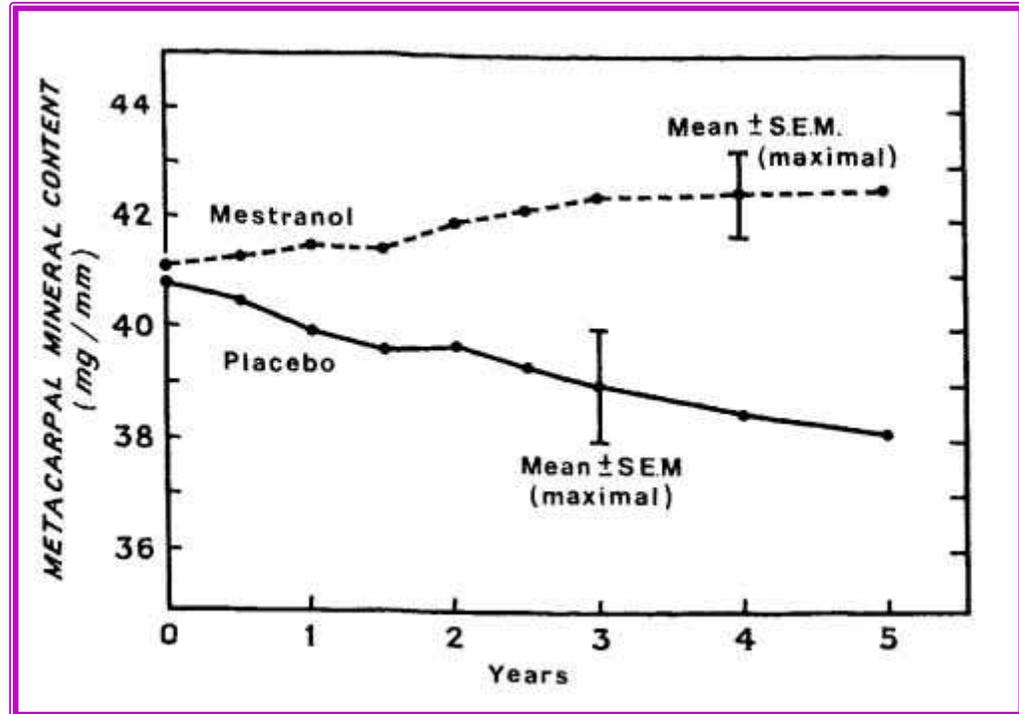
Introducción

LONG-TERM PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS BY OESTROGEN

EVIDENCE FOR AN INCREASED BONE MASS AFTER
DELAYED ONSET OF OESTROGEN TREATMENT

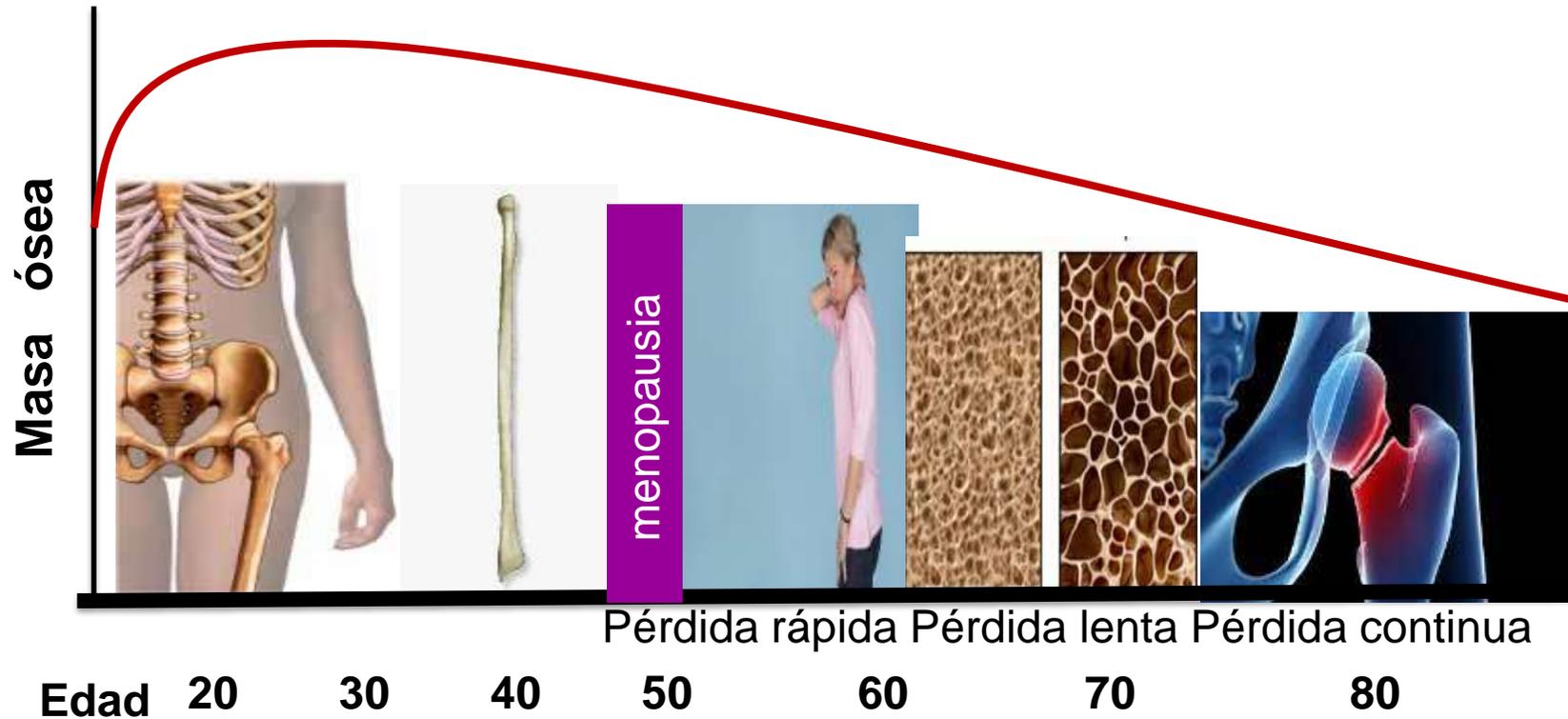
R. LINDSAY D. M. HART
J. M. AITKEN E. B. MACDONALD
J. B. ANDERSON A. C. CLARKE

*Department of Medicine, Western Infirmary,
Glasgow G11 6NT*



Lindsay R, The lancet;1976: 103840

Peak de masa ósea



Gallagher JC *Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 ; 142: 155–170

Evolución de la osteoporosis

The diagram shows a progression of osteoporosis through five stages, each with a corresponding image of a woman's spine and a full-body profile. From left to right: 1. A healthy spine labeled 'Columna sana'. 2. A woman at age 50, labeled '50 Menopausia', with 'Síntomas vasomotores'. 3. A woman at age 55+, labeled '55+ Postmenopausia', with 'Riesgo de fractura vertebral'. 4. A woman at age 70-75+, labeled '70-75+ Cifosis', with 'Riesgo de fractura de cadera y otros tipos de fractura no vertebral'. 5. A severely curved spine labeled 'Columna cifótica'.

Columna sana

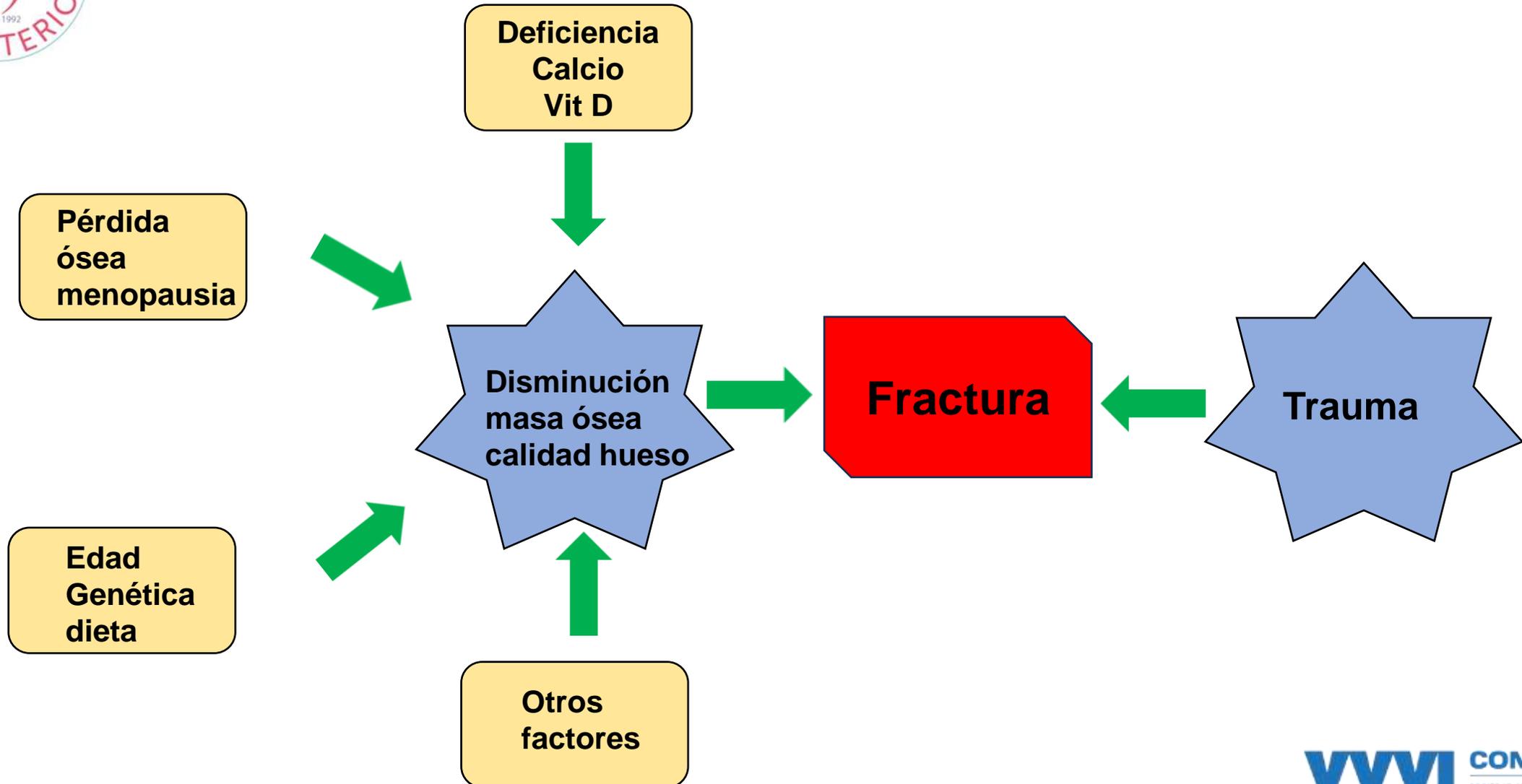
50 Menopausia
Síntomas vasomotores

55+ Postmenopausia
Riesgo de fractura vertebral

70-75+ Cifosis
Riesgo de fractura de cadera y otros tipos de fractura no vertebral

Columna cifótica

Fisiopatología de las fracturas osteoporóticas



Fisiopatología

- En la premenopausia la masa ósea es estable.
- La cantidad de hueso reabsorbido es reemplazado por la misma cantidad de hueso nuevo.
- En la perimenopausia la deficiencia de estrógeno produce un aumento de la cantidad de la expresión del ligante de RANKL, activando los osteoclastos y por tanto hay una mayor resorción ósea, por lo cual hay una pérdida acelerada de masa ósea.
- El estrógeno es **antiresortivo** e inhibe la acción del osteoclasto.



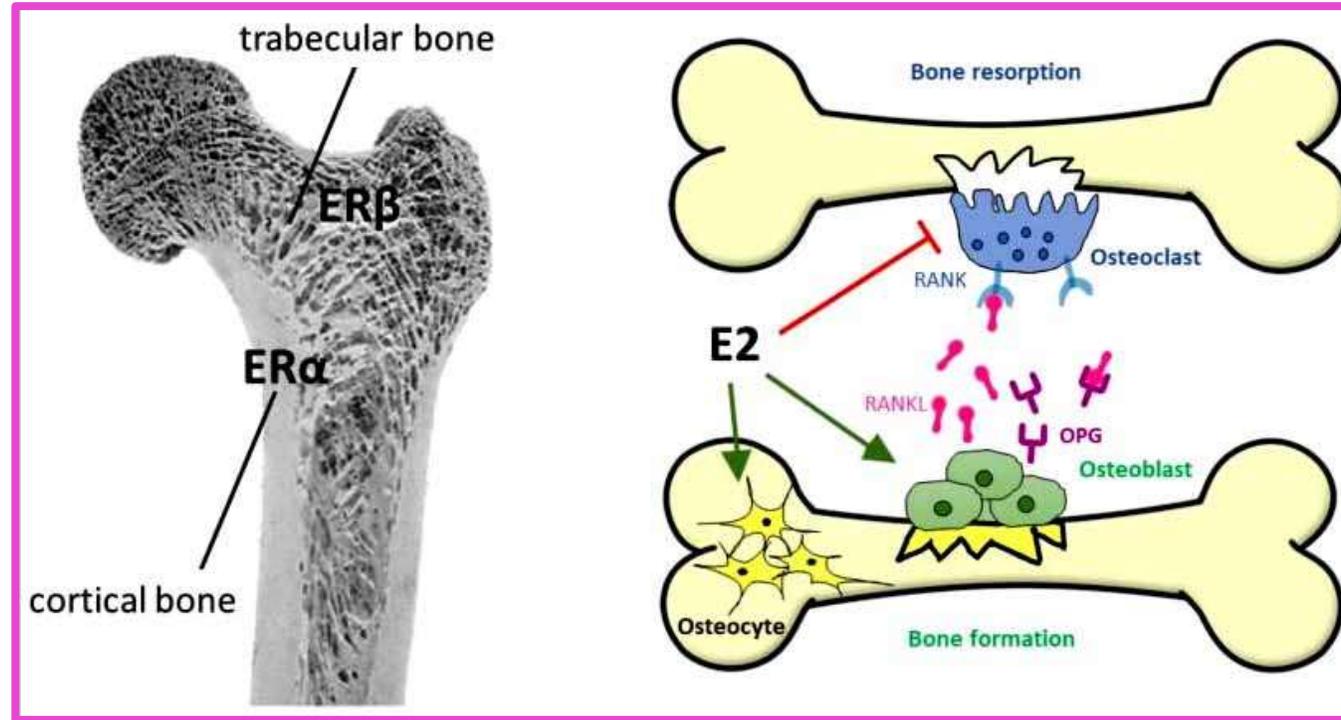
Fisiopatología

La pérdida ósea anual es del 2% y comienza 1 a 3 años antes de la menopausia y se prolonga hasta 5-10 años después, con una pérdida de DMO del 10 al 12% en la columna y cadera en la transición menopáusica.

Después de esta pérdida ósea rápida, la DMO disminuye 0.5% anual.

Este desequilibrio en la remodelación ósea continua y a edad más avanzada en la que hay un déficit adicional de osteoblastos, las mujeres han perdido un 30% de su masa ósea a los 80 años.

Rol del estrógeno en el hueso



Farkas S, Biomedicines. 2022 Apr 6;10(4):861.



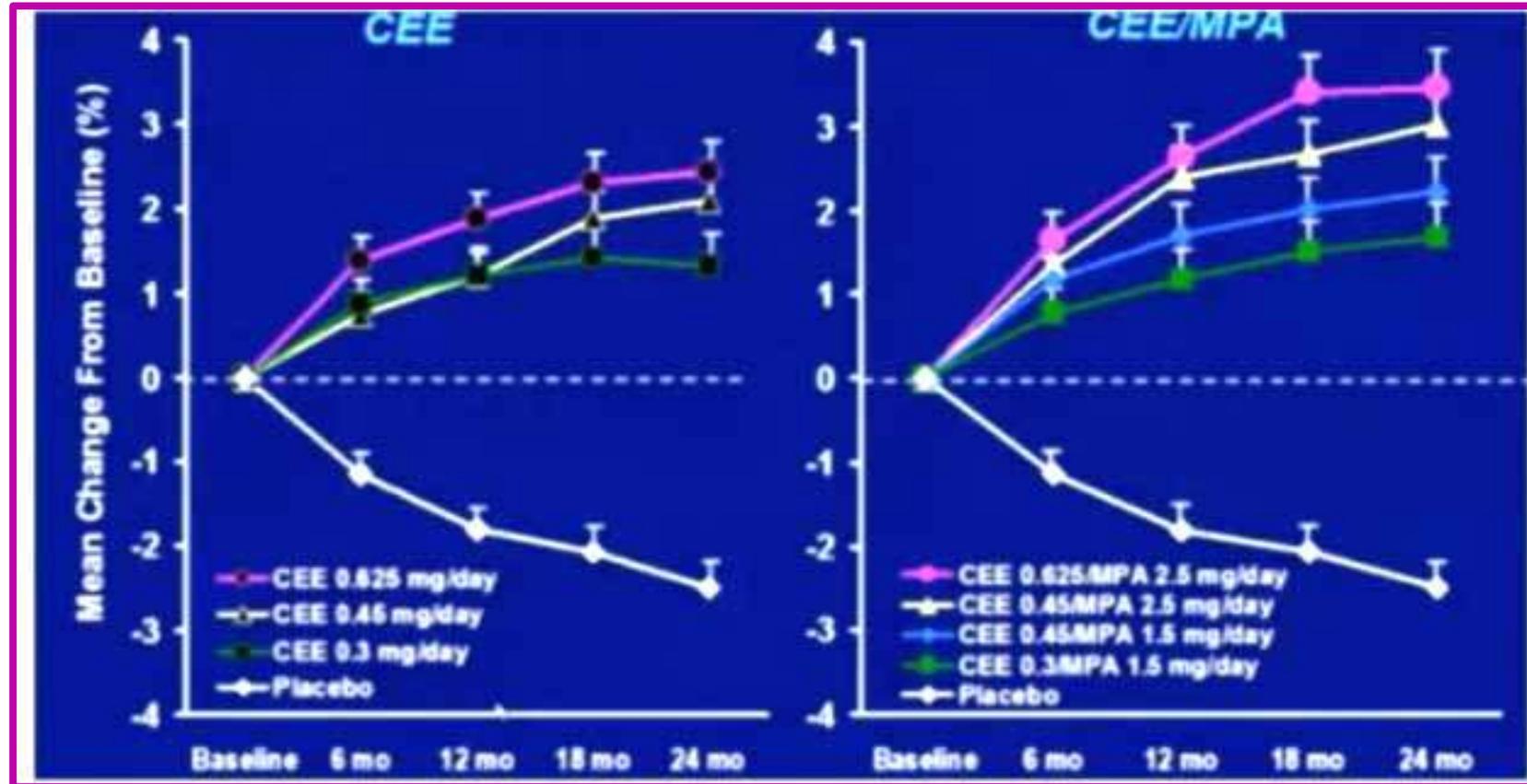
Terapia Hormonal Menopausia Indicaciones



- 1. Síntomas vasomotores moderados a severos.**
- 2. Prevención de osteoporosis en la mujer postmenopáusica.**
- 3. Tratamiento del hipoestrogenismo.**
- 4. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia.**



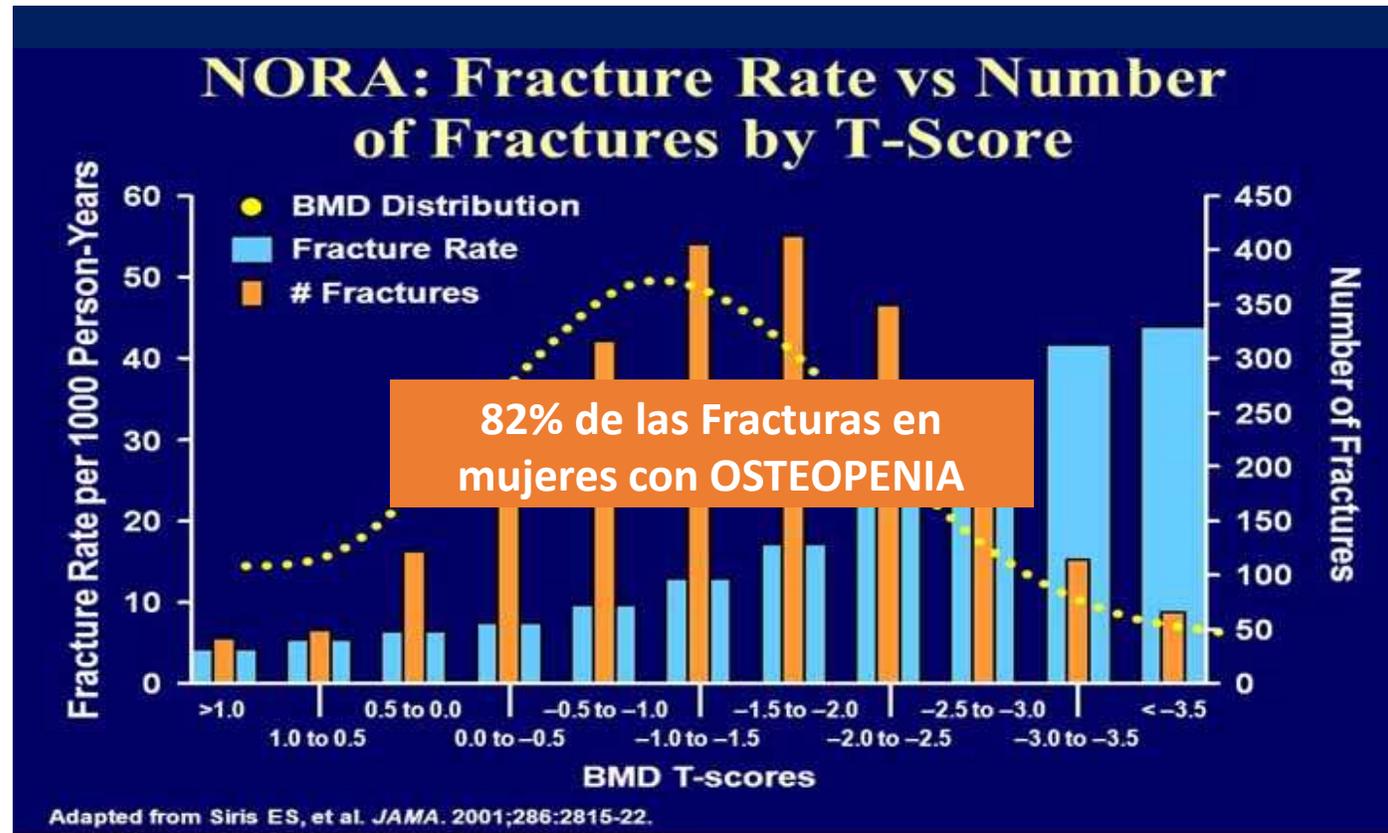
DMO con dosis bajas de THM



Lindsay R, JAMA 2002;287(20):2668-76



La mayoría de fracturas ocurren en mujeres con osteopenia

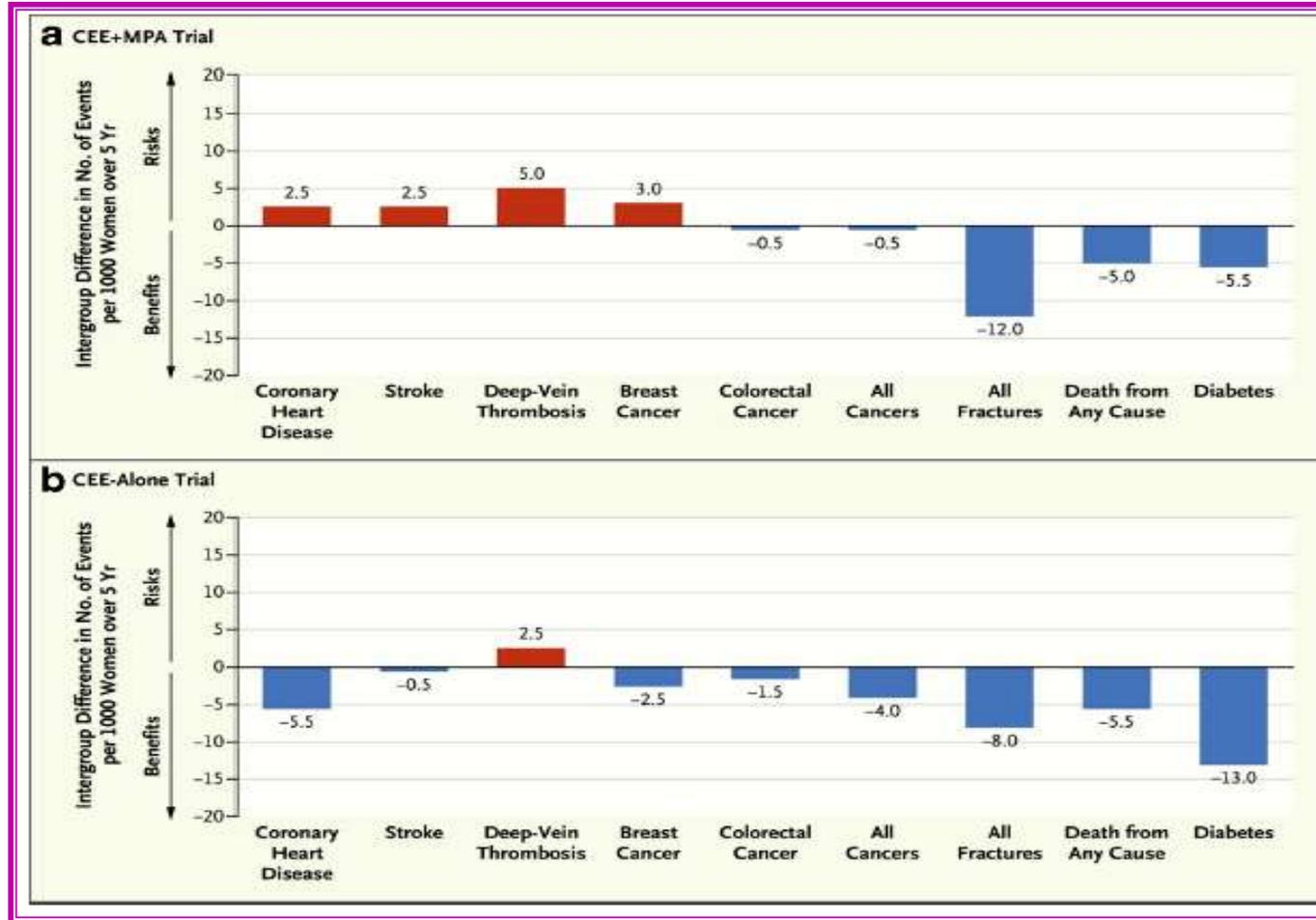


149.524 mujeres >50 años

Siris ES, *JAMA* 2001;286:2816-22



THM en mujeres de 50-59 años. WHI



Rozenberg S. *Osteoporosis International* (2020) 31:2271–2286

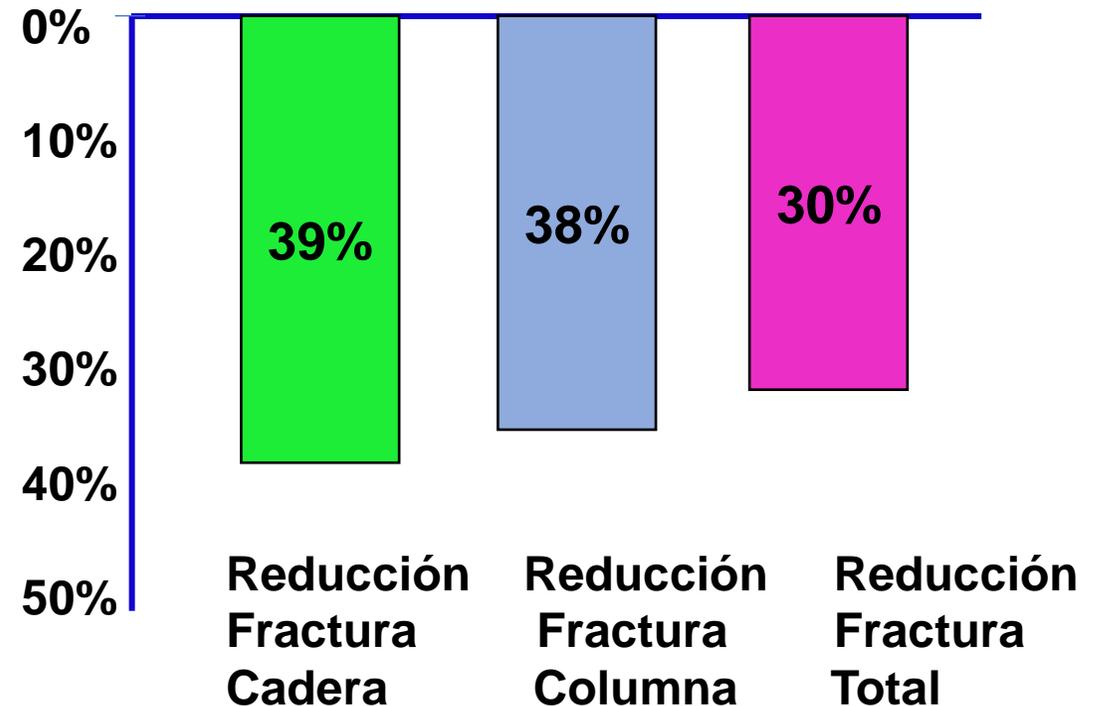
WHI. THM y Riesgo de fractura

Table 3. Clinical Outcomes by Randomization Assignment

Outcomes	No. of Patients (Annualized %)		Hazard Ratio*	Nominal 95% CI	Adjusted 95% CI
	CEE (n = 5310)	Placebo (n = 5428)			
Follow-up time, mean (SD), mo	81.8 (19.3)	81.9 (19.7)	NA	NA	NA
Cardiovascular disease†					
CHD	177 (0.48)	160 (0.54)	0.91	0.75-1.12	0.72-1.15
CHD death	54 (0.15)	59 (0.16)	0.94	0.65-1.36	0.54-1.63
Nonfatal MI	132 (0.37)	153 (0.41)	0.89	0.70-1.12	0.63-1.26
Stroke	158 (0.44)	118 (0.35)	1.39	1.10-1.77	0.97-1.99
Fatal	15 (0.04)	14 (0.04)	1.13	0.54-2.34	0.36-3.36
Nonfatal	114 (0.32)	85 (0.25)	1.39	1.05-1.84	0.91-2.12
Venous thromboembolic diseases	101 (0.28)	78 (0.21)	1.33	0.99-1.79	0.66-2.68
Deep vein thrombosis	77 (0.21)	54 (0.15)	1.47	1.04-2.06	0.67-2.47
Pulmonary embolism	48 (0.13)	37 (0.10)	1.34	0.87-2.06	0.70-2.55
Total cardiovascular disease	811 (2.25)	746 (2.01)	1.12	1.01-1.24	0.97-1.30
Cancer‡					
Invasive breast	94 (0.26)	124 (0.33)	0.77	0.59-1.01	0.57-1.06
Colorectal	61 (0.17)	56 (0.16)	1.08	0.75-1.55	0.63-1.86
Total	372 (1.03)	408 (1.10)	0.93	0.81-1.07	0.75-1.15
Fractures§					
Hip	38 (0.11)	64 (0.17)	0.61	0.41-0.91	0.33-1.11
Vertebral	39 (0.11)	64 (0.17)	0.62	0.42-0.93	0.34-1.13
Total	503 (1.39)	724 (1.95)	0.70	0.63-0.79	0.54-0.83
Death¶					
Due to other causes‡	193 (0.53)	186 (0.50)	1.08	0.89-1.30	0.79-1.46
Total	291 (0.81)	289 (0.78)	1.04	0.89-1.22	0.81-1.32
Global index‡	692 (1.92)	706 (1.90)	1.01	0.91-1.12	0.89-1.14

Abbreviations: CEE, conjugated equine estrogen; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; NA, not applicable.
 *From Cox proportional hazards model stratified by age, prior disease, and randomization status in the dietary modification trial.
 †CHD includes acute MI requiring hospitalization, silent MI determined from serial electrocardiograms, and coronary death. There were 14 silent MIs. Total cardiovascular disease is limited to events requiring or during hospitalization except venous thromboembolic disease reported after January 1, 2000.
 ‡All deaths except those from breast or colorectal cancer, definitive/probable CHD, pulmonary embolism, or cardiovascular diseases.
 §The global index represents the first event for each participant from among the following: CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, colorectal cancer, hip fracture, or death due to other causes.

1706 JAMA, April 14, 2004—Vol 291, No. 14 (Reprinted) ©2004 American Medical Association. All rights reserved.



Anderson GL, JAMA 2004;291:1701-12

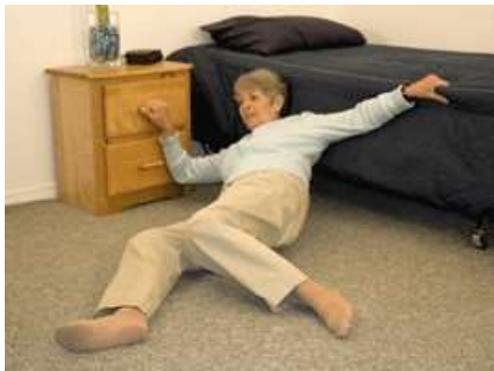
WHI: THM disminuye riesgo de fractura

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol 18, No. 1, pp. 44-52
DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e3aab1
© 2011 by The North American Menopause Society

Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures:
6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials

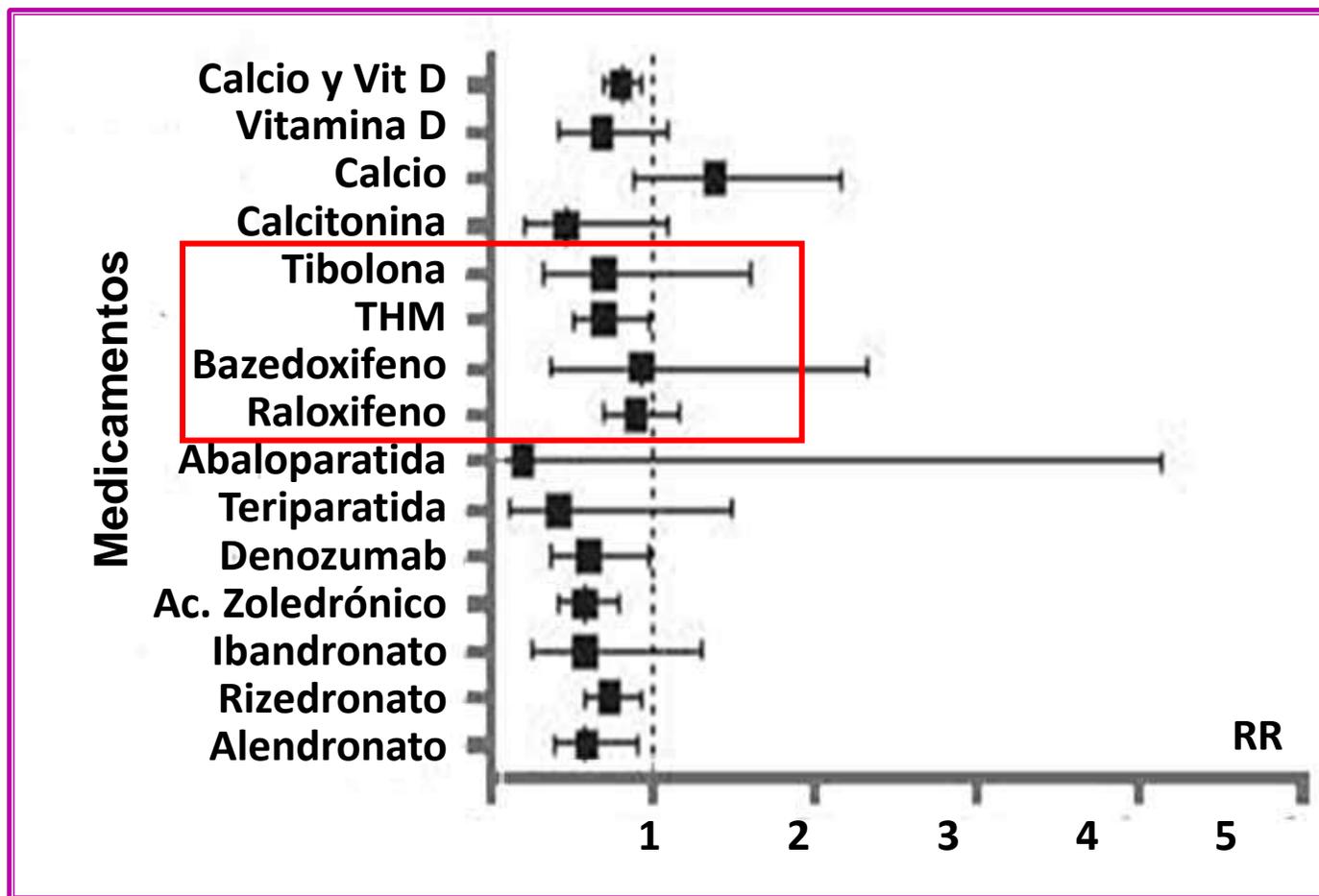
Jennifer W. Bea, PhD,¹ Qihong Zhao, MS,² Jane A. Cauley, DrPH,³ Andrea Z. LaCroix, PhD,⁴
Tamsen Bassford, MD,⁵ Cora E. Lewis, MD,⁶ Rebecca D. Jackson, MD,⁷ Frances A. Tylavsky, DPH,⁸
and Zhao Chen, PhD^{1,2}

“Mujeres que tomaron por lo menos el 80% de su THM demostraron menor número de caídas comparadas con placebo (p<0.012)”

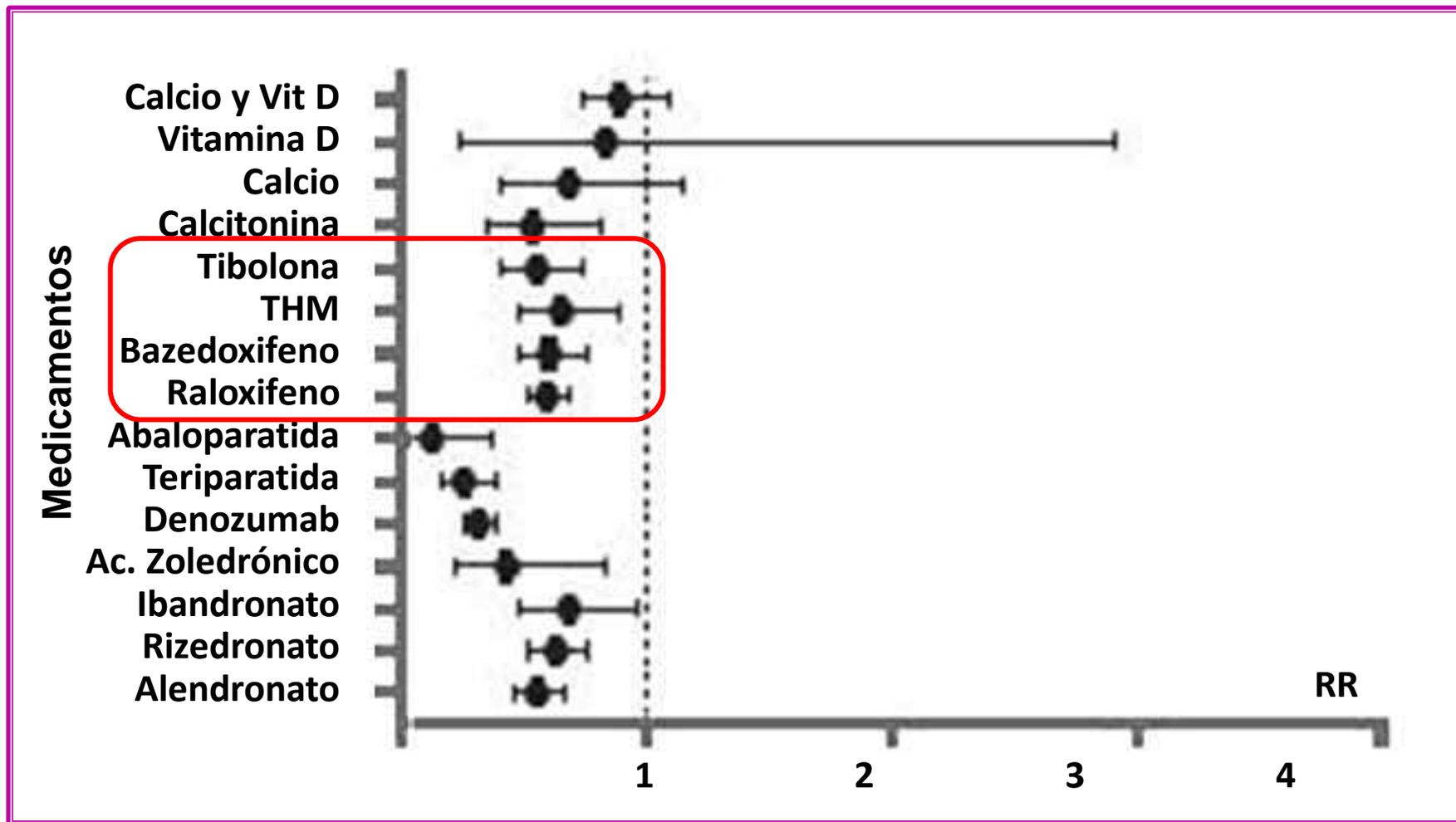


Bea JE. *Menopause* 2011; 18(1):44-52.

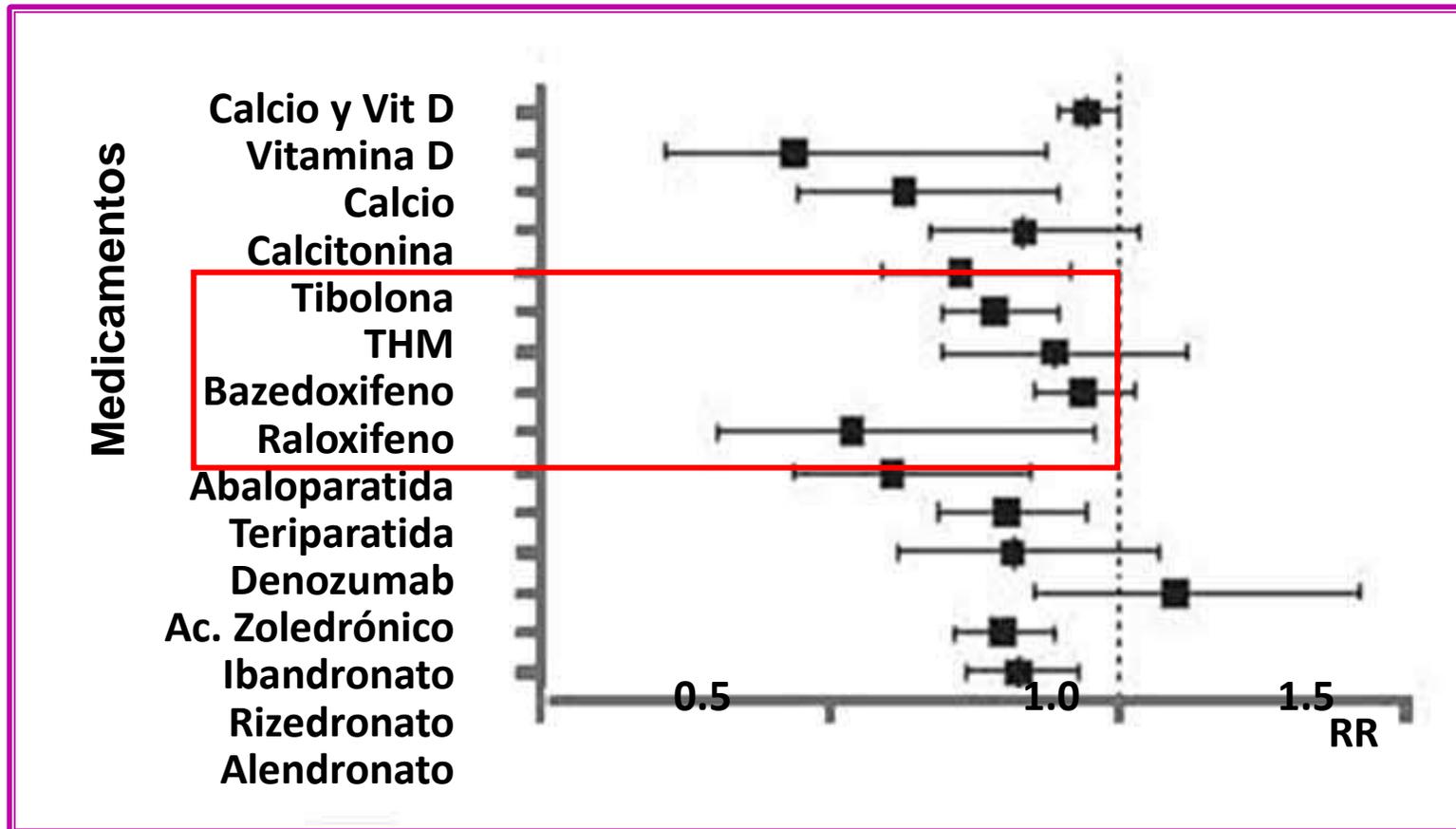
Riesgo relativo de fractura de cadera con diferentes terapias



Riesgo relativo de fractura vertebral con distintas terapias



Riesgo relativo de Fractura no vertebral con distintas terapias





Terapias antifracturas

Tratamiento	Fx vertebral %	Fx cadera%	Costo
THM (E solo)	-38	-39	1.34
THM (E+P)	-34	-34	3.53
Bifosfonato oral	-55	-51	1.10
Bifosfonato IV	-70	-41	21.12
Tibolona	-45	NS	10.36
SERMS	-35	NS	17.06
PTH/teriparatide	-64	NS	271.88
Denosumab	-68	-40	30.50

Stevenson J. Menopause International 2011;17:137-41

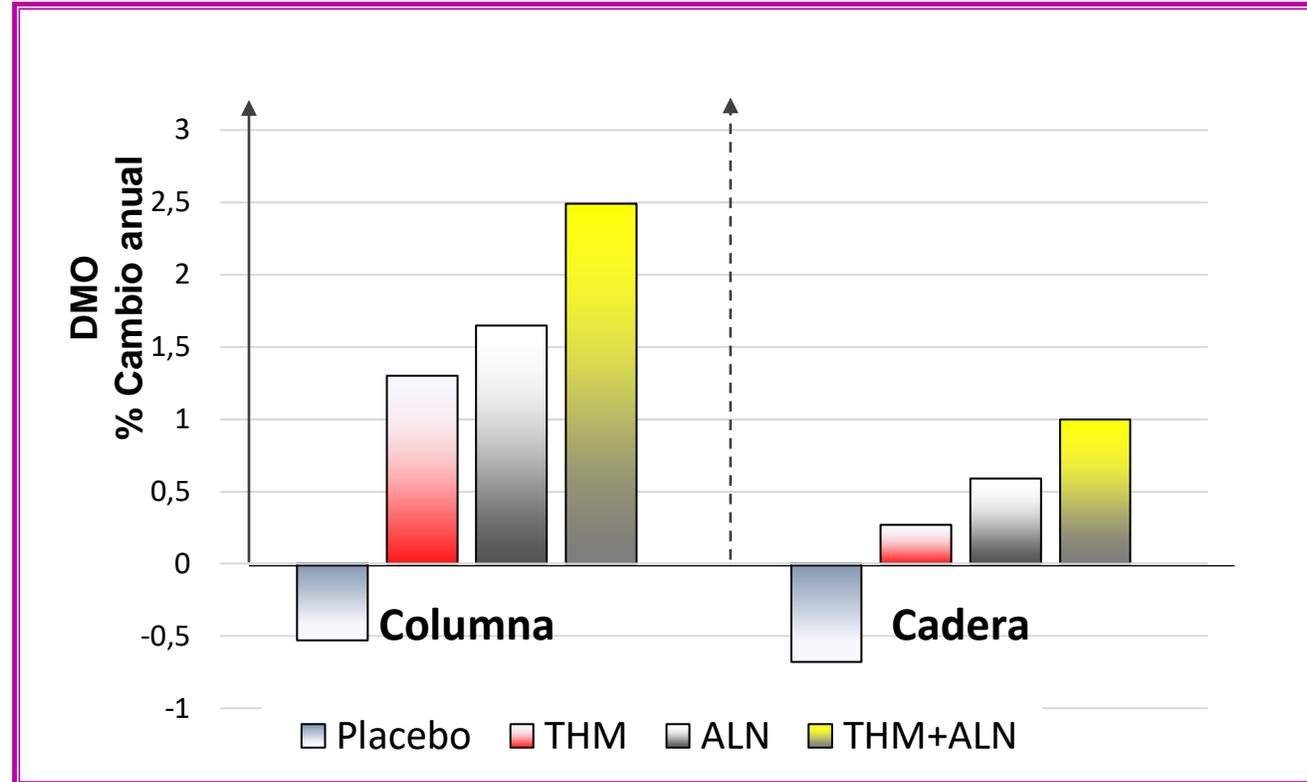
THM: como tratamiento antifractura

	Effect on vertebral fracture risk		Effect on non-vertebral fracture risk	
	Osteoporosis	Established osteoporosis ^a	Osteoporosis	Established osteoporosis ^a
Alendronate	+	+	NA	+ (including hip)
Risedronate	+	+	NA	+ (including hip)
Ibandronate	NA	+	NA	+ ^b
Zoledronic acid	+	+	NA	+ ^c
HRT	+	+	+	+ (including hip)
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide	NA	+	NA	+
Denosumab	+	+ ^c	+ (including hip)	+ ^c

NA no evidence available, + effective drug
^a Women with a prior vertebral fracture
^b In subsets of patients only (post hoc analysis)
^c Mixed group of patients with or without prevalent vertebral fractures

Siempre asociado a vitamina D y calcio

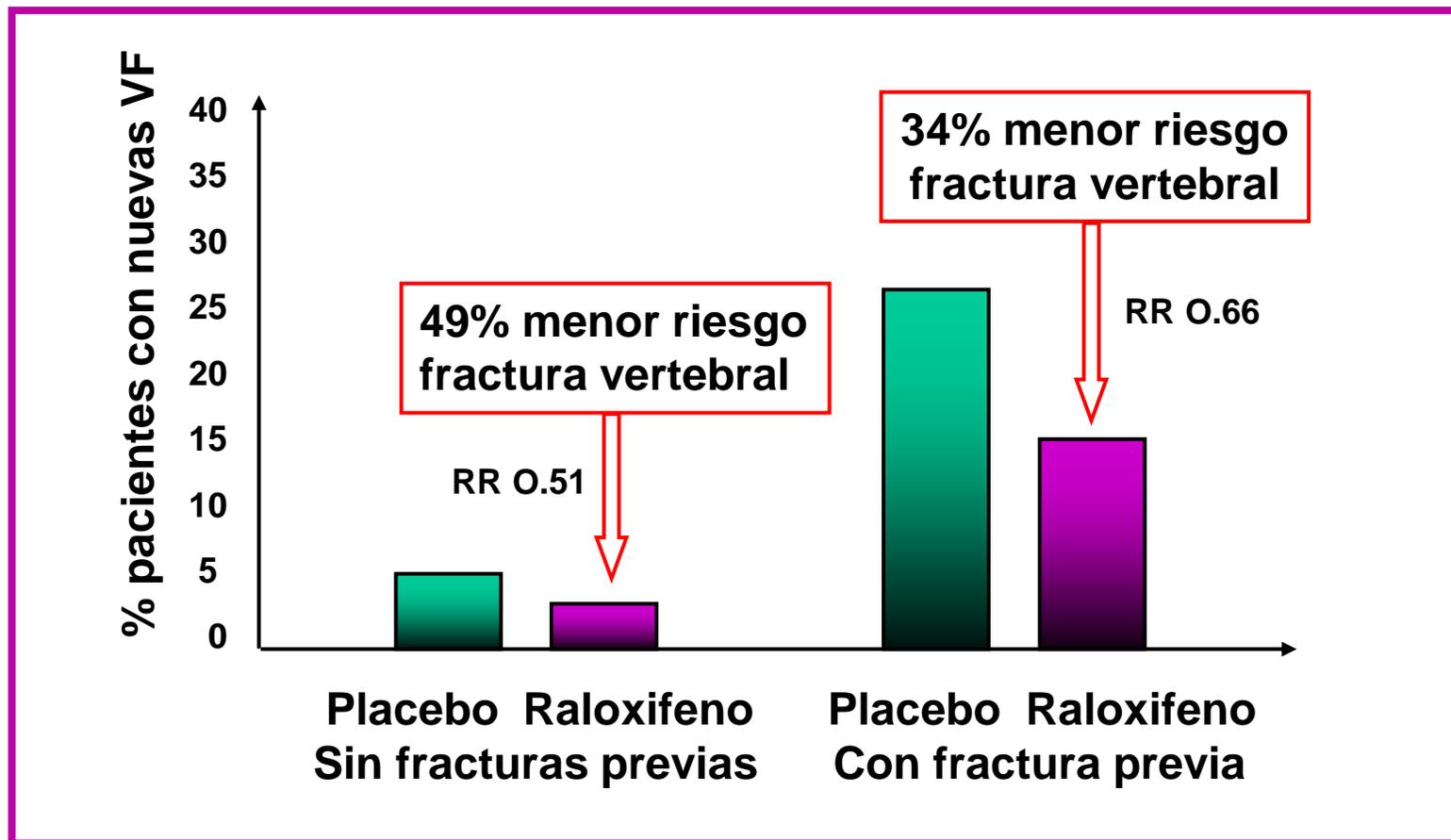
DMO con distintas terapias anti-reabsortivas



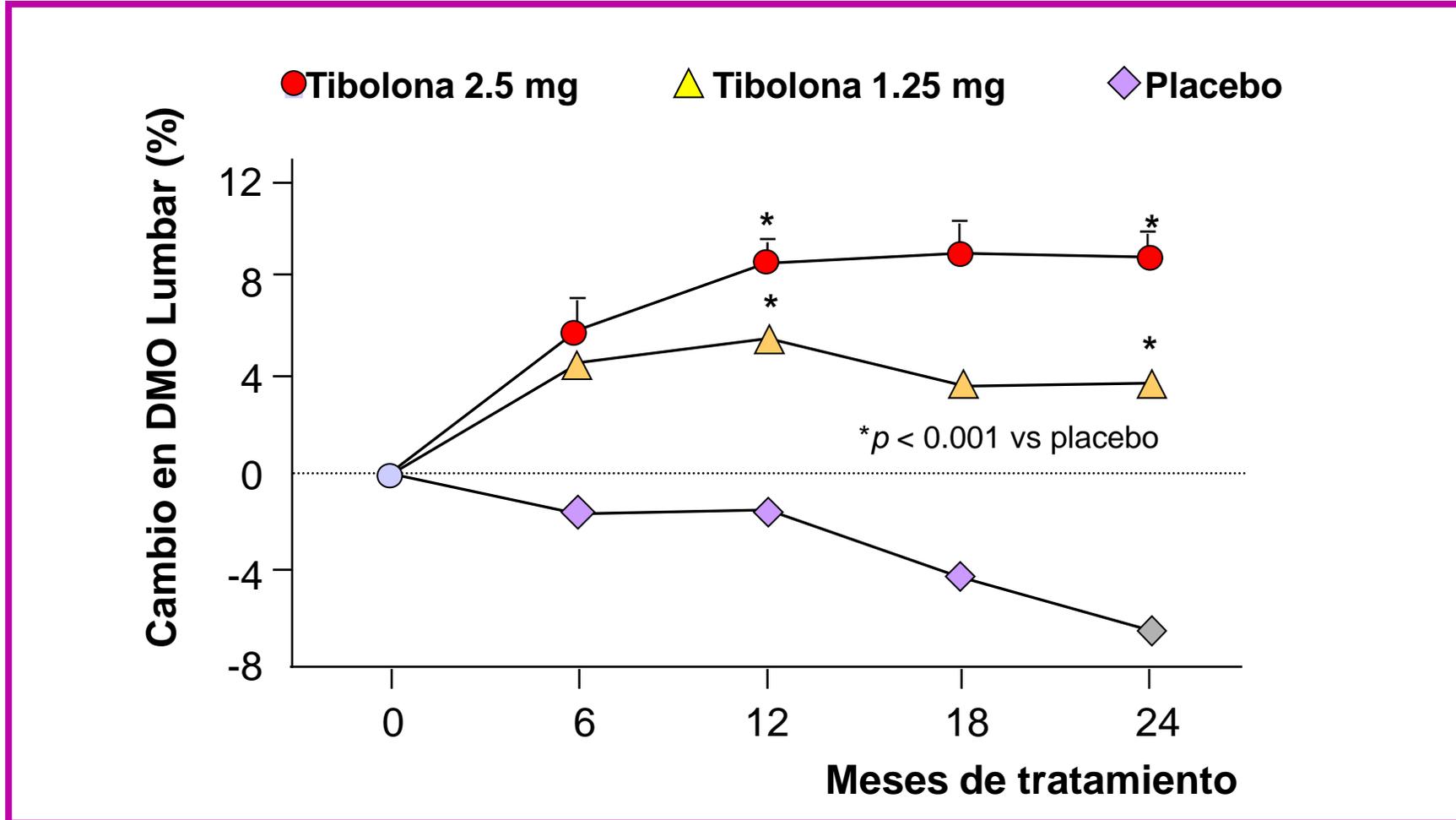
Greenspan SL. JAMA 2003; 21;289:2525-33.

Tratamiento con Raloxifeno. MORE

Fracturas - 48 meses - Dosis 60 mg

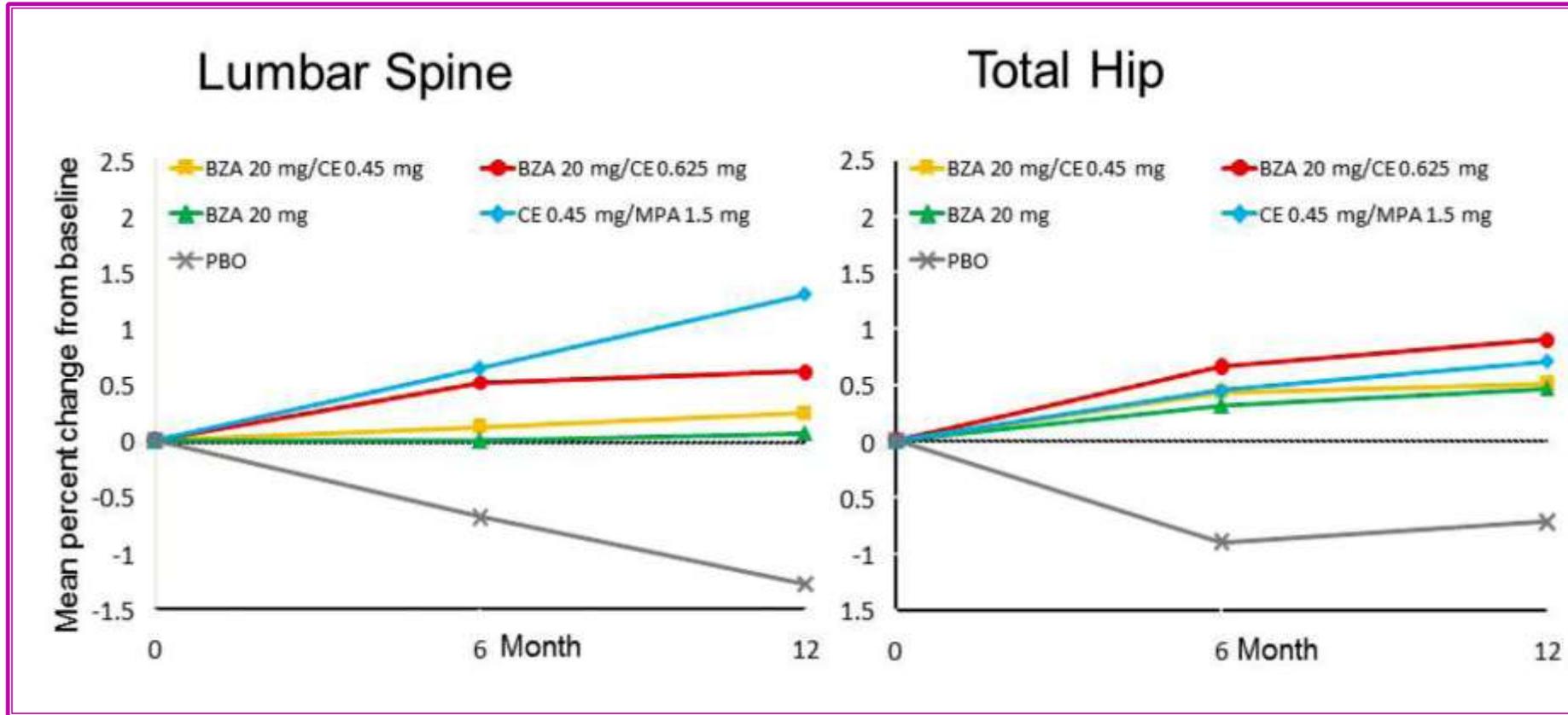


Tibolona. Efecto óseo



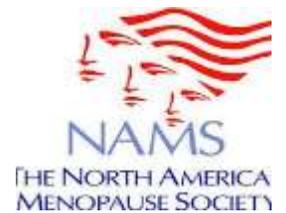
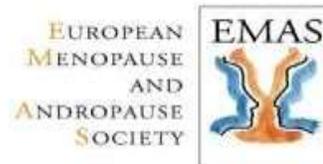
Berning et al., Bone 1996

TSEC Bazedoxifeno/ ECC

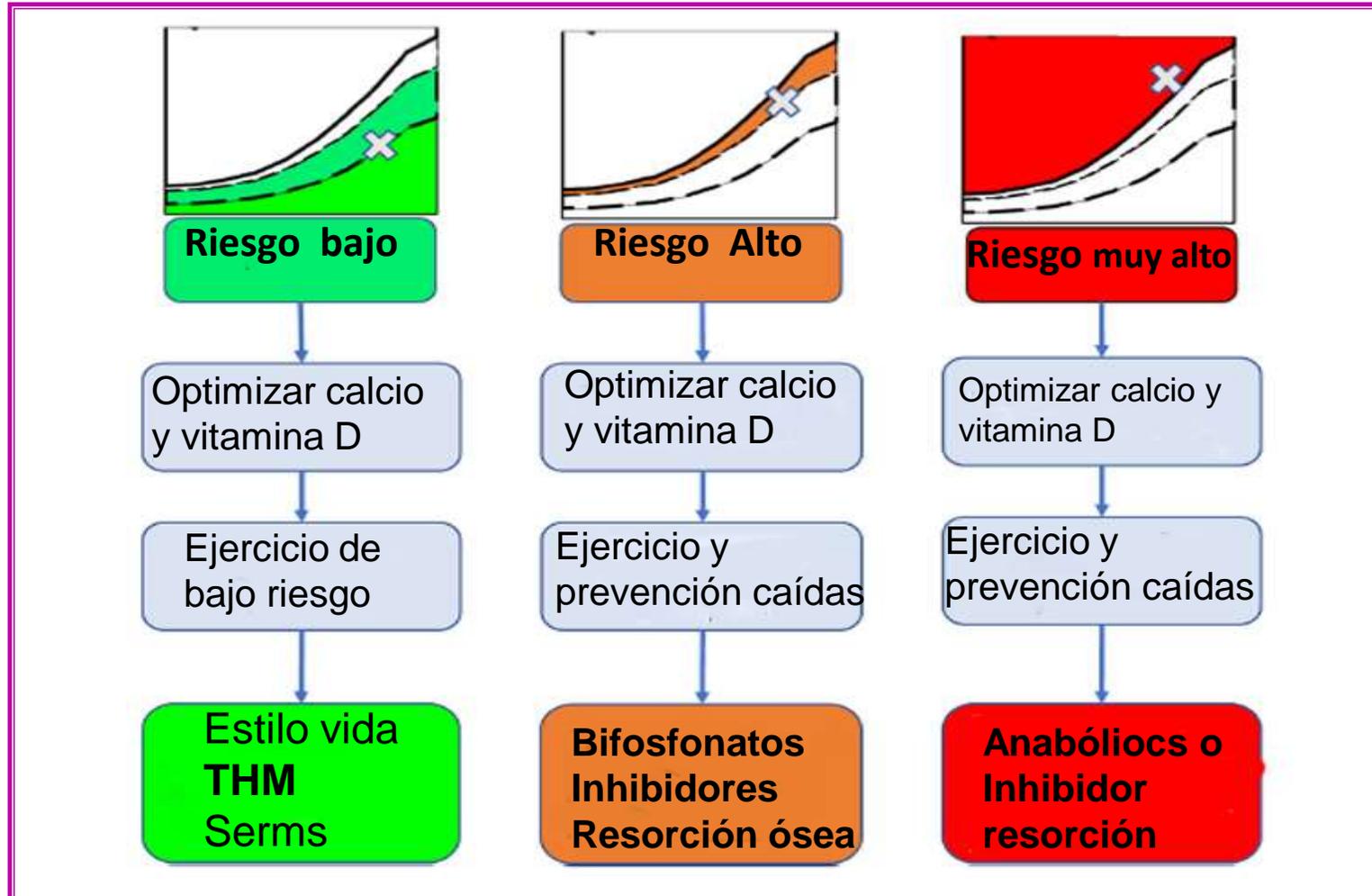


Declaración de consenso mundial revisada sobre terapia hormonal menopáusica THM

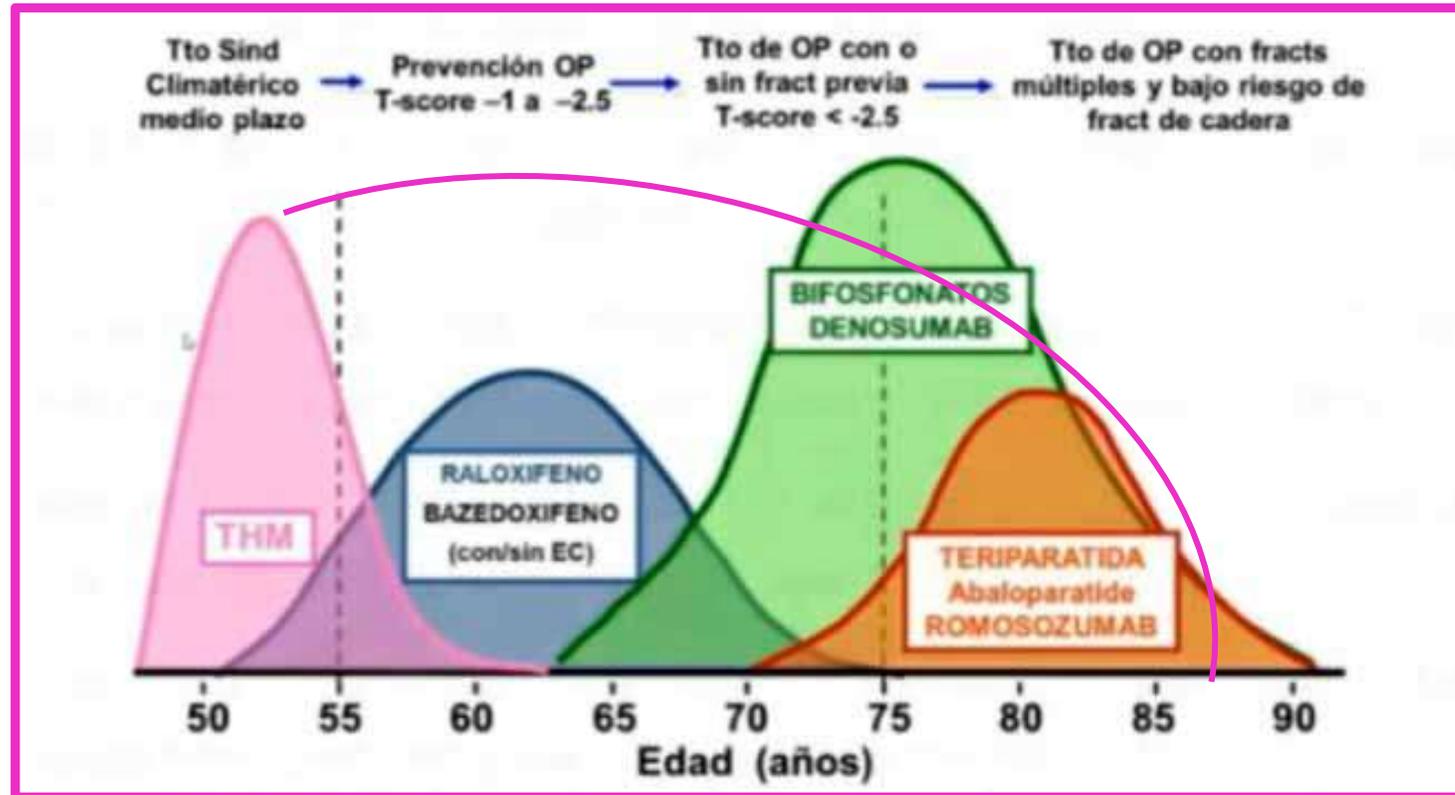
- La THM, incluyendo la tibolona y CE/BZA es efectiva en la prevención de la pérdida ósea en la mujer postmenopáusica.
- La THM es la única terapia que ha probado la eficacia en la reducción de fractura en mujeres postmenopáusicas.



Opciones de tratamiento según el riesgo de fractura x FRAX



Tratamiento de la osteoporosis





International Menopause Society

THM previene la pérdida ósea asociada con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con osteoporosis (vertebrales y cadera).

La THM es la primera línea en mujeres postmenopáusicas con un mayor riesgo de fractura especialmente antes de los 60 años.

La THM es la primera opción para la prevención de la pérdida ósea en mujeres con menopausia precoz

Climateric 2016;19:109-150



Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 28, No. 9, pp. 973-997
DOI: 10.1097/GME.0000000000001831
© 2021 by The North American Menopause Society

NAMS POSITION STATEMENT

Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society



- **La valoración de la salud ósea debe ser parte rutinaria del control de la mujer menopaúsica.**
- **El examen médico anual debe incluir medición de altura y peso, evaluar cifosis y factores de riesgo para osteoporosis.**
- **Evaluar DMO en todas las mujeres mayores de 65 años y aquellas con antecedente de fractura después de la menopausia.**



Recomendaciones



La THM está indicada para prevenir la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con:

- **Menopausia precoz por lo menos hasta la edad promedio de menopausia natural.**
- **Baja DMO (T score <-1.0) con una pérdida ósea rápida por deficiencia de estrógeno en la transición menopáusica o suspender terapia hormonal.**
- **Baja DMO (T score <-1.0) y otros factores de riesgo para fractura (historia familiar)**

Toda mujer debería recibir calcio 1000 mg y vitamina D 800 UI/día.

Una vez hecho el diagnóstico de osteoporosis el tratamiento es a largo plazo para prevenir las fracturas



Menopause: The Journal of The Menopause Society
Vol. 00, No. 00, pp. 00-00
DOI: 10.1097/GME.0000000000002335
Copyright © 2024 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The Menopause Society.

OPEN

ORIGINAL STUDY

Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses

Seo H. Baik, PhD, Fitsum Baye, MS, and Clement J. McDonald, MD

- **Registro Medicare de 10 millones de mujeres desde 2007 al 2020.**
- **El uso de estrógeno solo se asoció con menor: mortalidad 19%, Ca mama 16%, Ca pulmón 13%, Ca colorectal 12% e infarto agudo miocardio 11%.**
- **Combinación E+ progestina o progesterona: leve aumento riesgo Ca mama 10%, pero puede mitigarse usando dosis baja de estradiol transdérmico y progestina. E + Progestina menor riesgo: Ca endometrio 45% y Ca ovario 21%.**
- **Conclusión: Los efectos varían según los tipos, dosis, vías. La reducción del riesgo parece ser mayor con dosis bajas, vaginal o transdérmica que la oral y estradiol.**

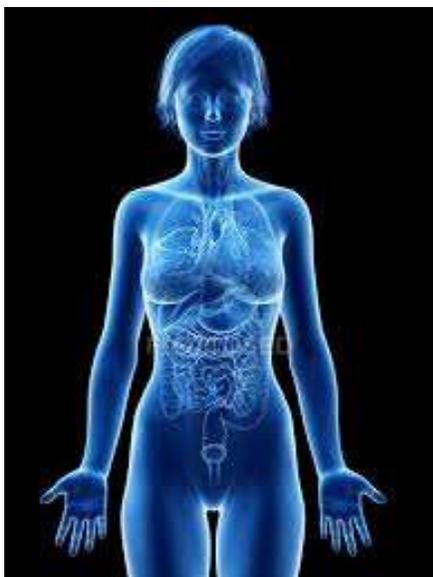


Conclusiones

- **El rol de la THM para la prevención de la osteoporosis es significativo.**
- **La evidencia apoya el uso de la THM para mantener la protección ósea y reducir el riesgo de fracturas en mujeres durante la ventana de oportunidad.**
- **Nosotros deberíamos ofrecer THM a nuestras pacientes informando los riesgos y beneficios de su uso.**
- **Además una dieta rica en calcio y vitamina D y ejercicio regular son importantes para la prevención de la osteoporosis durante la menopausia.**

Terapia Hormonal de la Menopausia 2024

Eficacia



Calidad de vida
S. vasomotores
S. genitourinario
Sexualidad
Calidad de sueño
Prevención pérdida ósea y fractura
Animo
Memoria
Artralgias
Reducción eventos CV
Reducción mortalidad

Seguridad



Ventana de oportunidad
< un evento/1000

*Acaso no
es mejor
Prevenir
que
Tratar?*





X CONGRESO CHILENO DE CLIMATERIO Y I ENCUENTRO LATINOAMERICANO FLASCYM



..... 5 Y 6 DE JULIO 2024
..... HOTEL SHERATON SANTIAGO



Muchas
Gracias