



Osteoporosis, estrógenos y metabolismo óseo. Implicaciones en la insuficiencia renal crónica

J. B. Díaz López, A. Rodríguez Rodríguez, B. Ramos¹, C. Caramelo², M. Rodríguez García y J. B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto «Reina Sofía» de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. ¹Hospital Regional de Málaga. Málaga. ²Servicio de Nefrología. Instituto «Reina Sofía» de Investigación. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

La relación entre estrógenos, metabolismo óseo y osteoporosis es bien conocida. En la mujer con insuficiencia renal crónica (IRC) se describen alteraciones menstruales precoces y un riesgo de osteoporosis y fracturas superior al observado en la población general. Sin embargo, los estudios relacionados con el déficit de estrógenos, su relación con la osteodistrofia renal y los posibles beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la mujer urémica son escasos.

Teniendo en cuenta las limitaciones señaladas y las nuevas evidencias respecto a los beneficios y riesgos del THS, concluimos: a) La osteoporosis debe de evaluarse como parte del estudio de la osteodistrofia renal; b) El THS se debería considerar en aquella mujer con síntomas climatéricos y osteoporosis, no estando hoy día indicado en la prevención de enfermedad cardiovascular, y c) Es clara la necesidad de realizar estudios relacionados con los estrógenos osteoporosis e IRC, entretanto, debemos tener una conducta activa con objeto de preservar el metabolismo óseo de nuestras pacientes con insuficiencia renal crónica.

Palabras claves: *Estrógenos. Tratamiento hormonal sustitutivo. Osteoporosis. Insuficiencia renal crónica. Osteodistrofia renal.*

OSTEOPOROSIS, ESTROGENS AND BONE METABOLISM. IMPLICATIONS IN CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

The relationship between estrogens, bone metabolism and osteoporosis is well known. Chronic renal failure in women is associated with menstrual disorders, lower bone mineral density and increased risk of fractures. However, most studies on renal osteodystrophy have not taken into account the role of oestrogen deficiency, its interaction, and the possible benefits of hormone replacement therapy (HRT) in uremic women.

Correspondencia: Dr. Jorge B. Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo
E-mail: metoseo@hca.es

According to these limitations and the actual evidence of benefits and risks of HRT, we conclude that: a) Osteoporosis must be evaluated as a part of renal osteodystrophy; b) HRT would be considered in women with climacteric symptoms and osteoporosis, and should not be used for prevention of cardiovascular disease, and c) Clearly we need to do more studies related to osteoporosis and estrogens in CRF, but right now we have to try to optimize bone turnover in our uremic patients.

Key Words: Estrogens. Hormone replacement therapy. Osteoporosis. Chronic renal failure. Renal osteodystrophy.

La relación entre estrógenos, metabolismo óseo y osteoporosis es conocida desde hace más de 60 años¹. Desde entonces, son múltiples los avances que se han hecho respecto a la fisiopatología ósea, conocimiento y diagnóstico de la osteoporosis. Existe acuerdo en considerar que la deficiencia estrogénica, tanto durante el crecimiento como en la edad adulta, es quizá uno de los factores más importantes en la patogénesis de la osteoporosis².

El progresivo envejecimiento poblacional, ha dado lugar a un incremento en la aparición de fracturas osteoporóticas, que tienen cada día un mayor impacto sanitario y económico³. Por este motivo, en las últimas décadas se han desarrollado herramientas diagnósticas que permiten evaluar el grado de osteoporosis de una paciente antes de que surjan las fracturas como complicación de la misma. Hoy día contamos con técnicas precisas en la determinación de la masa ósea, que tienen un alto valor predictivo sobre el riesgo de fracturas^{3,4}.

Los avances reseñados, han conducido a definir la osteoporosis como: «una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura»⁴. Este concepto es más el de una condición de riesgo que el de una enfermedad. No obstante, a nivel práctico, la osteoporosis hoy se diagnostica teniendo en cuenta los dos componentes fundamentales de su definición, la existencia de una baja masa ósea determinada por técnicas densitométricas y la presencia de su complicación, la fractura no traumática.

OSTEOPOROSIS E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

En general, la mayoría de los estudios muestran una correlación entre la reducción de masa ósea y la reducción de la función renal⁵⁻⁷. No obstante, habría que distinguir entre personas con IRC moderada, IRC avanzada en diálisis, y pacientes con un tras-

plante renal funcionante. En el estudio de salud poblacional norteamericano se observa una menor DMO a nivel femoral en los pacientes con IRC moderada⁸, pero esta asociación entre masa ósea y disfunción renal desaparece cuando los datos se ajustan por otros conocidos factores de riesgo de osteoporosis como edad, sexo y peso. En el mismo grupo poblacional, también se descarta a la IRC leve o moderada como un factor de riesgo independiente de muertes por causas cardiovasculares, cuando se tienen en cuenta los factores de riesgo tradicionales asociados con mortalidad⁹.

A la IRC avanzada se la considera como un factor de riesgo independiente de baja masa ósea⁵⁻⁷. Ello sin embargo, encierra la multiplicidad de factores ocultos o difícilmente valorables que confluyen en los pacientes con esta enfermedad. A los factores de riesgo habituales de osteoporosis de la población general se añaden en la IRC otros factores generales como factores nutricionales, actividad física, enfermedades de base y la ingesta de medicaciones que afectan el metabolismo óseo. Además, a todo ello se suma como factor fundamental, el efecto modulador del tipo de osteodistrofia renal¹⁰, de ellos, el hiperparatiroidismo secundario es en la mayoría de los estudios un factor de riesgo independiente de baja masa ósea^{5,6}.

En la IRC no sólo hay una menor masa ósea sino que también se observa un aumento de las fracturas por fragilidad¹¹⁻¹³. En hemodiálisis se describe un incremento de tres veces en el número de fracturas osteoporóticas con respecto a la población general ajustada por edad y sexo, esta frecuencia es aún mayor en el postrasplante¹¹⁻¹⁴. En ambos casos el riesgo parece superior para las fracturas de cadera que para las fracturas vertebrales. De hecho, datos preliminares de prevalencia de fractura vertebral en pacientes en hemodiálisis de nuestra región (publicados en el presente número monográfico), no muestran diferencias significativas con respecto a la población general. Por el contrario, la mayoría de estudios epidemiológicos, demuestran un claro aumento del riesgo de fractura de

cadera en el postrasplante renal. Este aumento es muy superior en personas jóvenes, si bien en esta población siguen teniendo también un gran peso otros factores de riesgo habituales como edad, sexo, raza y peso corporal¹³.

Las fracturas osteoporóticas que se observan en el postrasplante renal son predominantemente de huesos apendiculares y aparecen más tarde que en el trasplante cardíaco, hepático o pulmonar¹⁴. En estos últimos predomina el efecto del tratamiento corticoideo pre y pos-trasplante, mientras que en el caso de las fracturas postrasplante renal otros factores de riesgo general, incluido diabetes y sobre todo hiperparatiroidismo secundario juegan un papel preponderante. En el paciente con trasplante renal se llega a describir un riesgo relativo de fractura 31 veces mayor en la mujer y 5 veces mayor en el hombre respecto a la población femenina y masculina de su edad¹⁴. Además, este riesgo es mayor en la mujer posmenopáusicas, que a su vez representan el 45% de las mujeres con un trasplante renal funcionando.

DEFICIENCIA DE ESTRÓGENOS, HUESO E IRC

Hoy día, sabemos que los estrógenos son esenciales para la maduración esquelética —incluida la del varón—, tanto en la época de crecimiento, como en el mantenimiento del equilibrio del recambio óseo del esqueleto adulto². El déficit estrogénico de la mujer en la menopausia conlleva un aumento del reclutamiento, actividad y vida de los osteoclastos que da lugar a un aumento en el número y actividad de las unidades de remodelado óseo. También se describe un aumento de la apoptosis de los osteoblastos hecho que, unido al incremento en el número de unidades de remodelado, implicaría un balance negativo en cada una de estas unidades de remodelado dando lugar no sólo a trabéculas más finas sino en ocasiones a lagunas de resorción más profundas y pérdida de la conectividad del hueso, fundamentalmente a nivel del hueso trabecular. Con el cese de función ovárica se observa una pérdida rápida de hueso de un 2 a 4% por año en los 3-5 años siguientes a la menopausia, pérdida anual muy superior al 1% de la que es responsable el envejecimiento^{2,15}.

Si bien en la población general son conocidas las alteraciones del metabolismo óseo que acontecen con el cese de la función ovárica, los datos son más limitados en la mujer con IRC. En la uremia se describen alteraciones en la regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas e incrementos en los niveles de prolactina que dan lugar a picos de es-

tradiol más bajo que en la población general^{16,17}. Este hipoestrogenismo se manifiesta por la presencia de ciclos anovulatorios, disminución de la libido, infertilidad y menopausia precoz. En su conjunto ello daría lugar a un incremento del riesgo de osteoporosis en edades tempranas. No obstante, son muy escasos los datos referentes a la epidemiología de la disfunción ovárica en la IRC, además, el conjunto de alteraciones presentes en este tipo de pacientes hace difícil conocer el comienzo real de la menopausia.

Los escasos datos clínicos existentes, sugieren que el efecto que tiene la privación estrogénica sobre el hueso en la mujer con IRC es similar al observado en la mujer con función renal normal. Así, un estudio de Weisinger y cols.¹⁸ en mujeres jóvenes en hemodiálisis, evidencia que las mujeres amenorreicas tienen una DMO a nivel lumbar significativamente inferior a las que mantienen una menstruación regular. En este estudio se observa además la existencia de una correlación entre los niveles de estradiol sérico y DMO. En concordancia con estos datos una publicación reciente de Cueto-Manzano y cols.¹⁹ en mujeres con trasplante renal demuestra mediante estudios histomorfométricos la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de estradiol y los parámetros que valoran la función osteoblástica.

En la mujer con IRC el efecto del hipoestrogenismo sobre el hueso también podría ser indirecto a través de un posible efecto de los estrógenos sobre la hormona paratiroidea (PTH). De hecho, los estrógenos han sido uno de los fármacos empleados en el control médico del hiperparatiroidismo primario. No obstante, su acción parece ejercerse actuando directamente sobre el hueso, antagonizando el incremento de osteoclastos secundarios al aumento crónico de parathormona²⁰ y no a través de modificar la síntesis y la secreción de parathormona como la ha demostrado un estudio reciente de nuestro grupo^{21,22}.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS)

Si limitados son nuestros conocimientos respecto a la disfunción gonadal y sus posibles consecuencias en las mujeres con IRC, no menos lo son los referentes a la respuesta al THS en esta población. Por esta razón, habitualmente se suelen extrapolar los efectos observados en la mujer con función renal normal a la mujer con IRC.

En la mujer urémica, parece existir una alteración en el metabolismo de los estrógenos y se han des-

crita incrementos séricos de estradiol superiores a los observados en la mujer posmenopáusica no urémica tras administración oral de estrógenos²³. No obstante, no existen datos que permitan conocer el efecto de estos elevados niveles hormonales en relación a su efecto sobre los órganos diana. De hecho, podría ocurrir al igual que con otras hormonas, como la parathormona, que existiese una resistencia periférica a los estrógenos. La alteración de la farmacocinética de los estrógenos en hemodiálisis sugiere la necesidad de utilizar menores dosis de estrógenos en la mujer con IRC. Los pocos estudios que revisan el efecto del THS en la mujer con IRC muestran escasa diferencia en sus efectos sobre órganos diana como el útero, hueso y lípidos²⁴⁻²⁶.

En estudios que emplean las mismas dosis que se usan en las mujeres postmenopáusicas sin IRC se observa que la respuesta endometrial es adecuada, que existe mejoría en la actividad sexual y en la libido y se observan incrementos moderados del HDL colesterol y triglicéridos y reducciones de la lipoproteína A y del inhibidor del activador del plasminógeno-1²⁴⁻²⁶.

También en las mujeres en hemodiálisis se han observado efectos positivos del tratamiento con estrógenos transdérmicos asociados a gestágenos con aumentos de la masa ósea fundamentalmente a nivel trabecular²⁵.

No existen datos sobre fracturas y THS en la mujer con IRC. Incluso en la mujer posmenopáusica con

función renal normal, la mayoría de los datos de los que disponíamos eran sólo de estudios observacionales^{4,15}. En los últimos años han aparecido revisiones sistemáticas demostrando que los estrógenos reducen significativamente la aparición de fracturas apendiculares y en particular la fractura de cadera²⁷⁻²⁹. Estos resultados se han sumado a sus conocidos beneficios sobre los síntomas del climaterio con mejoría de la calidad de vida¹⁵, hecho que ha llevado a recomendar este tratamiento al que además se le atribuían otros importantes efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, obtenidos a través de estudios observacionales de morbi-mortalidad cardiovascular utilizando marcadores subrogados³⁰. Todas estas ventajas, especialmente la última, había llevado a recomendar THS en las mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de enfermedad vascular. Un grupo de especial interés para su utilización sería la mujer menopáusica con IRC, en la que claramente por encima de todas las enfermedades tumorales el mayor riesgo para la salud lo representa la enfermedad cardiovascular. No obstante, la publicación en 1998 de los resultados del Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS)³¹ y, la interrupción en junio del presente año del brazo de la THS combinada (estrógenos conjugados y medroxiprogesterona oral) del Women's Health Initiative (WHI)³², han puesto una nota de espera, de prudencia y de incertidumbre en esta área. Estos nuevos resultados obligan a su análisis individualizado antes

Tabla I. Beneficios y riesgos del THS

Patología	Efecto	Evidencia*
Síntomas Climatéricos	Beneficioso incluido sobre calidad de vida	1a &
Osteoporosis	Incremento masa ósea Reducción fracturas vertebrales Reducción de fracturas apendiculares	1a & 1b 1a
Carcinoma Colorrectal	Reducción del riesgo	1a
Enfermedad Coronaria	No efecto en prevención primaria ni secundaria	1a
Alzheimer	Posible beneficio prevención primaria No efecto en prevención secundaria	2b 1b
ACV	Incremento del riesgo en prevención primaria y en secundaria	1b 1a
Carcinoma Endometrio	Incremento si no se asocian gestágenos	1a
Cáncer de Mama	Incremento del riesgo en tratamientos prolongados	1a
ETV	Incremento en su incidencia (primer año especialmente)	1a
Patología Biliar	Incremento en cirugía	1a

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo. * Nivel de evidencia de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford [Grado 1 basado en revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con homogeneidad, o de ECA con intervalos de confianza estrechos; Grado 2, RS de cohortes con homogeneidad o ECA de baja calidad]. & Evidencia suficiente inclusive con estrógenos transdérmicos, en el resto de estudios, mayoría con estrógenos conjugados equinos vía oral. ACV: accidente cerebrovascular. ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

de prescribir THS teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos de la misma y la evidencia científica con la que contamos resumida en la tabla I.

En resumen, creemos que existen suficientes evidencias para que la osteoporosis sea considerada y evaluada como una de las alteraciones metabólicas óseas de alta prevalencia en los pacientes con IRC, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Además, deberíamos valorar individualmente la THS en la mujer con IRC al igual que lo hacemos en la mujer con función renal normal en función de sus síntomas climatéricos y de la evidencia de osteoporosis, valorando con cada paciente los pros y contras de la utilización de THS. Utilizar estrógenos más allá de estas indicaciones solo estaría justificado en estudios que tengan un diseño que permita completar la información que hoy tenemos sobre la insuficiencia estrogénica que acompaña a la IRC.

AGRADECIMIENTOS

A Manuel Naves Díaz y Carmen Díaz Corte por su colaboración en los estudios de THS clínicos y experimentales. Los trabajos clínicos y experimentales sobre THS han sido financiados por el proyecto FIS 98/787 y por el Instituto Reina Sofía de Investigación. Aránzazu Rodríguez Rodríguez ha disfrutado de una beca predoctoral de la Fundación Renal (IRS-FRIAT). En la actualidad disfruta de un contrato para investigadores del Plan Regional de Investigación del Principado de Asturias (FICYT 2002-2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Albright F, Smith PH, Richardson AM: Postmenopausal Osteoporosis. Its clinical features. *JAMA* 116: 2465-2474, 1941.
- Seeman E: Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359: 1841-1850, 2002.
- Cannata Andía JB, Díaz López JB, Naves ML, Gómez Alonso C: Epidemiología de la osteoporosis, in *25-Hidroxivitamina D y Osteoporosis*, edited by Gómez JMQ, Barcelona, 1998. p. 21-38.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285: 785-795, 2001.
- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K: Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 1084-1093, 1999.
- Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ: Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1922-1928, 1999.
- Lindberg JS, Moe SM: Osteoporosis in end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 19: 115-122, 1999.
- Hsu CY, Cummings SR, McCulloch CE, Chertow GM: Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 61: 1814-1820, 2002.
- Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA: Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 61: 1486-1494, 2002.
- Cannata-Andía JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
- Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ: Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 58: 912-915, 1994.
- Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B: Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 67: 1218-1222, 1999.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58: 396-399, 2000.
- Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM: Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 14: 456-463, 1999.
- Manson JE, Martin KA: Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 345: 34-40, 2001.
- Lim VS, Henríquez C, Sievertsen G, Frohman LA: Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 93: 21-27, 1980.
- Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M: Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 29: 685-690, 1997.
- Weisinger JR, González L, Álvarez H, Hernández E, Carlini RG, Capriles F, Cervino M, Martinis R, Paz-Martínez V, Bellorin-Font E: Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney Int* 58: 331-335, 2000.
- Cueto-Manzano AM, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ: Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1245-1250, 2001.
- Kanatani M, Sugimoto T, Takahashi Y, Kaji H, Kitazawa R, Chihara K: Estrogen via the estrogen receptor blocks cAMP-mediated parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 13: 854-862, 1998.
- Rodríguez Rodríguez A, Naves M, Díaz Corte C, Serrano M, González Carcedo A, Fernández Martín JL, Cannata JB: Tratamiento hormonal sustitutivo en insuficiencia renal crónica: análisis bioquímico, histomorfométrico y molecular. *Nefrología* 22 (Supl. 6): 36, 2002.
- Rodríguez Rodríguez A, Naves M, Serrano M, González Carcedo A, Fernández Martín JL, Cannata JB: Hormonal replacement therapy in chronic renal failure (CRF): biochemical, histomorphometric and molecular study. *J Am Soc Nephrol* 13: 578A, 2002.
- Ginsburg ES, Owen WF, Jr, Greenberg LM, Shea BF, Lazarus JM, Walsh BW: Estrogen absorption and metabolism in postmenopausal women with end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4414-4417, 1996.
- Ginsburg ES, Walsh B, Greenberg L, Price D, Chertow GM, Owen WF, Jr: Effects of estrogen replacement therapy on the lipoprotein profile in postmenopausal women with ESRD. *Kidney Int* 54: 1344-1350, 1998.
- Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowicki S, Sokalski A, Przedlacki J, Niemczyk S, Włodarczyk D, Puka J, Switalski M: The benefits of hormone replacement therapy in pre-menopausal women with oestrogen deficiency on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1238-1243, 1999.
- Park JS, Jung HH, Yang WS, Kim SB, Min WK, Chi HS: Effects of hormonal replacement therapy on lipid and haemostatic factors in post-menopausal ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1835-1840, 2000.

27. Torgerson DJ, Bell-Syer SE: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285: 2891-2897, 2001.
28. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288: 58-66, 2002.
29. Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360: 942, 2002.
30. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117: 1016-1037, 1992.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280: 605-613, 1998.
32. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.