

Densidad mineral ósea en posmenopáusicas tratadas con 17 β -Estradiol/ Drospírenona

Bone mineral density in postmenopausal women treated with 17 β -Estradiol/ Drospírenone

Nasser Baabel Romero^{1*}, José Ramón Urdaneta², Nasser Baabel Zambrano¹, Richard Mejía¹ y Alegría Levy¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela

² Profesor del Instituto de Anatomía Histología y Patología de la Universidad Austral de Chile

*doctorjrum@hotmail.com



Recibido: 20 de enero de 2022

Aceptado: 12 de marzo de 2022

Resumen

Introducción: El climaterio y la menopausia pueden alterar la calidad de vida de la mujer, produciendo secuelas por el incremento en el riesgo de sufrir osteoporosis (OP) y enfermedad isquémica cardiovascular. **Objetivo:** Determinar la densidad mineral ósea (DMO) de mujeres posmenopáusicas tratadas con 17 β -estradiol/Drospírenona atendidas en las consultas de Ginecología y de Menopausia del Hospital "Dr. Pedro García Clara" en Ciudad Ojeda, Estado Zulia. **Métodos:** Investigación de tipo comparativa con diseño de casos y controles, no experimental y transeccional, donde se estudió la densidad mineral ósea (DMO), tanto a nivel de columna lumbar como en cuello del fémur, en 60 mujeres posmenopáusicas, tratadas (casos) o no (controles) con 17 β -estradiol/Drospírenona como terapia de reemplazo hormonal (TRH). **Resultados:** Se comprobó que las usuarias de esta TRH presentaron de forma muy significativa ($p < 0,001$) tanto una mejor DMO como mejores puntuaciones en los índices T en proyecciones realizadas a nivel de columna lumbar y cuello femoral al compararse con las que no recibieron el tratamiento hormonal; lo cual se tradujo en una menor prevalencia de Osteoporosis (6.67 % vs. 30.00 %) y Osteopenia (13.33 % vs. 46.67 %), presentando las no usuarias de la terapia hormonal un riesgo significativo ($p < 0,05$) de 6 veces más probabilidad de presentar alguna alteración en la DMO. **Conclusión:** El uso de 17 β -estradiol/Drospírenona como TRH en mujeres posmenopáusicas representó un factor protector para el desarrollo de Osteoporosis y Osteopenia.

Palabras clave: Densidad mineral ósea, Drospírenona, 17 β -Estradiol, Menopausia, Osteoporosis.

Abstract

Introduction: The climacteric and menopause can alter the quality of life of women, producing sequelae due to the increased risk of osteoporosis (OP) and ischemic cardiovascular disease. **Objective:** To determine the bone mineral density (BMD) in postmenopausal women treated with 17 β -estradiol/Drospírenone attending in the Menopause and Gynecology consultations at the Hospital "Dr. Pedro García Clara" in Ciudad Ojeda, Zulia State. **Methods:** A comparative research with a case-control, non-experimental, and transactional design, where was studied the bony mineral density (BMD) at both the lumbar spine and femoral neck in 60 postmenopausal women, divided into two matched groups according if received (cases) or not (controls), 17 β -estradiol/Drospírenone as hormone replacement therapy (HRT). **Results:** It was found that women using this HRT had a very significant ($p < 0.001$) both improved BMD as better scores on the indices T projections at lumbar spine and femoral neck when compared with those who don't received hormonal treatment, which resulted in a lower prevalence of Osteoporosis (6.67% vs. 30.00%) and osteopenia (13.33% vs. 46.67%), having the non-users of hormone therapy a significant risk ($p < 0.05$) of 6 times more likely to have some change in BMD. **Conclusion:** The use of 17 β estradiol HRT in postmenopausal women represented a protective factor for developing Osteoporosis or Osteopenia.

Key words: Bony mineral density, Drospírenone, 17 β -Estradiol, Menopause, Osteoporosis .

1 Introducción

En las últimas décadas han surgido cambios en la pirámide poblacional de una gran cantidad de países, aumentando

la cantidad de personas mayores de 60 años, sobre todo mujeres; por consecuencia, cada día serán más mujeres que estarán viviendo y en muchos casos padeciendo la

menopausia.¹ Es oportuno mencionar que la expectativa de vida actual de la mujer venezolana es 73,1 años, por lo que aproximadamente un tercio de su vida transcurre después de cesar la función menstrual; en este sentido las proyecciones de población señalan que en el año 2035 la población femenina nacional superará los nueve millones, con algo más de 6.800.000 mujeres de 45 años o más; para entonces, una de cada tres mujeres será climatérica o posmenopáusica, lo cual significa que la población femenina en Venezuela está en franco proceso de envejecimiento.²

El climaterio y la menopausia pueden alterar la calidad de vida de la mujer, produciendo secuelas por el incremento en el riesgo de sufrir osteoporosis (OP) y enfermedad isquémica cardiovascular;³ en este sentido, se conoce que la OP posmenopáusica es uno de los desordenes metabólicos óseos más comunes, estando las mujeres en la etapa posmenopáusica expuestas a un mayor riesgo de OP y por ende de fractura.⁴ Debido al envejecimiento progresivo de la sociedad la prevalencia de OP va en aumento en el mundo por lo que se considera que representa un problema de salud emergente, sobre todo en la población femenina, dado a que la OP y las fracturas por fragilidad afectan principalmente a las mujeres posmenopáusicas; la morbimortalidad asociada a estas fracturas tiene, además del deterioro de la salud del individuo, importantes costos económicos en hospitalizaciones, cirugías, atención domiciliaria, discapacidad y muerte⁵

Se estima que la prevalencia de la OP aumente en los Estados Unidos de aproximadamente 10 millones de personas a más de 14 millones para 2020;⁶ tan solo entre los Estados Unidos, Europa y Japón se cree afecte a aproximadamente 75 millones de personas; reportándose en las mujeres caucásicas posmenopáusicas de los Estados Unidos hasta un 30 % de OP en la cadera, columna lumbar o zona media del radio, mientras que otro 54 % tiene ON en estos mismos sitios.⁷ Por su parte para Latinoamérica, el impacto del envejecimiento de estas poblaciones aumentará la incidencia de OP y, por consiguiente, las fracturas por fragilidad.⁸

La OP, término introducido por Pommer en 1885, es un trastorno metabólico óseo muy común; definido como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura;⁹ esta definición establece claramente la naturaleza sistémica de la enfermedad, haciendo hincapié en la pérdida de masa ósea y en el deterioro de su integridad estructural, como anomalías primarias.⁷

En 1994, la Organización Mundial de la Salud¹⁰ proporciona una definición objetiva de la OP sobre la base de datos epidemiológicos derivados de un estudio en mujeres posmenopáusicas caucásicas que mostraron la prevalencia de la fractura cuando la DMO fue menor de 2,5 desviaciones estándar (DE) de los pico normal de la masa ósea. En este sentido, la resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad ósea, estando la densidad ósea expresada como gramos de mineral por área o

volumen y en un individuo viene determinada tanto por el pico de masa ósea como por la cantidad de pérdida ósea; mientras que la calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acumulo de lesiones o microfracturas y mineralización.⁹

Desde el punto de vista fisiopatológico, la OP se define como “pérdida cuantitativa de la DMO que causa una disminución de la resistencia biomecánica del hueso, por consiguiente, facilita la aparición de fracturas ante traumatismos que no serían suficientes para causarla, si el esqueleto hubiera conservado sus características iniciales”; en esta patología no se observan anomalías en la estructura de la matriz orgánica del hueso, sino que se presenta una reducción de la masa ósea, indicativa de una mayor tasa de resorción del hueso, menor formación o ambas.¹¹ Esta entidad puede subdividirse en OP primaria, que incluye la posmenopáusica (tipo I) y la senil (tipo II), y OP secundaria, que tiene un mecanismo etiológico claramente definible, como malabsorción, medicamentos como glucocorticoides y algunas enfermedades como el hiperparatiroidismo.¹²

En general, la mayoría de las organizaciones recomiendan que todos los adultos mayores de 50 años con antecedentes de fracturas reciban un examen de DMO, siendo el estándar de oro para diagnosticar la OP, mediciones de DMO, especialmente en la cadera y la columna lumbar, con la absorciometría de rayos X de energía dual. (DEXA) o la aparición de fracturas vertebrales o de cadera no traumáticas; las puntuaciones T resultantes se utilizan para interpretar la DMO y para correlacionar los resultados con el riesgo de fractura.⁶

Cuanto menor sea la DMO, tanto mayor será el riesgo de fractura; sin embargo, pese a que la DMO es el principal predictor de fractura, esta no es el único.⁷ Así pues, esta patología se constituye en un verdadero problema de salud pública a raíz de los efectos devastadores que pueden generarse por la presencia de fracturas osteoporóticas, las cuales ocurren principalmente en la cadera, las vértebras y el antebrazo distal y se asocian con una morbilidad, mortalidad y una calidad de vida reducidas significativas, atribuidas no solo a la fractura en sí, sino también a la alta prevalencia de comorbilidades en esta población de pacientes.¹²

En las mujeres posmenopáusicas, la exposición acumulativa a los estrógenos endógenos, medido como años de menstruación, parece ser un factor importante de protección contra el desarrollo de la OP posmenopáusica.¹³ Por tanto, las mujeres que experimentan la menopausia antes de los 45 años de edad y particularmente antes de los 40, están en mayor riesgo de padecer tanto OP como enfermedad cardiovascular;¹⁴ al respecto, se ha evidenciado que existe una clara relación entre la producción ovárica de estrógenos y DMO, de tal manera que pacientes con ooforectomía antes de la edad esperada para una menopausia natural tendrían un riesgo incrementado de OP.¹⁵

Durante la menopausia, la remodelación del hueso pierde su equilibrio y se produce pérdida ósea; puesto que se incrementa el metabolismo óseo, aumentando el número de osteoclastos, lo cual conlleva a una mayor pérdida ósea.¹⁶ Todo esto debido a que el principal efecto fisiológico de los estrógenos en el hueso consiste en bloquear la activación de la unidad metabólica ósea inhibiendo la resorción por acción en el osteoclasto; con el descenso de los niveles de estrógenos que ocurre en la menopausia, se produce un incremento del remodelado óseo con una pérdida del equilibrio entre formación/resorción, predominando esta última.¹⁷

El mecanismo de la actividad de estrógenos consiste en la supresión de las etapas particulares de la osteoclastogénesis: reclutamiento, la diferenciación, la fusión y la activación. Los estrógenos también disminuyen la producción de citoquinas pro-resortivas; desplazando el equilibrio metabólico entre la síntesis y la resorción ósea en la dirección anabólica, lo cual afecta a la apoptosis de los osteoclastos, en osteoblastos maduros, que inhiben la producción de enzimas lisosomales.¹⁶

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con 2 mg de DRSP/1 mg de E2 ha sido propuesta para el tratamiento del síndrome climatérico, y en mujeres postmenopáusicas, incluyendo síntomas vasomotores, trastornos del sueño, cambios emocionales, debido a la menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres con útero intacto, así como prevención de la osteoporosis postmenopáusica, evitando la pérdida de masa ósea (18, 19). La terapia hormonal disminuye los elevados niveles de resorción hasta los existentes antes de la menopausia.¹⁷

Diversos estudios han señalado que el uso de la terapia hormonal es un factor protector para la prevención de la OP y el efecto de la disminución del riesgo de fractura cuando se administra en la etapa posmenopáusica; así pues, el recibir terapia de reemplazo hormonal ofrece reducciones en la pérdida de la DMO en la columna vertebral y el fémur en estas mujeres.²⁰ No obstante, antes de la publicación de los resultados del estudio WHI (Women's Health Initiative o Iniciativa de salud para la mujer), los estudios que avalaban la utilidad de la THR sobre la reducción del riesgo de fractura no eran concluyentes; sin embargo, a pesar de que este controversial estudio encontró una reducción en el riesgo de fracturas en las usuarias de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, tuvo que ser suspendido en vista del incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama.²¹

A pesar de ello, la TRH continúa siendo la principal herramienta terapéutica para la prevención de la OP posmenopáusica, demostrado ser eficaz para mejorar la densidad o contenido mineral óseo, reducir el número de fracturas óseas, así como para mejorar otras consecuencias del hipogonadismo posmenopáusico;²² sin embargo, no se recomienda como tratamiento preventivo de primera línea de la OP puesto que ha sido asociada con un mayor

riesgo de enfermedad coronaria, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y demencia.¹²

Uno de los mayores avances en la medicina actual ha sido el reconocimiento de la OP como una verdadera epidemia, a pesar de su curso por lo general asintomático hasta estados avanzados, así como la grave repercusión que tiene sobre la salud de la mujer.²³ A pesar de la relevancia de esta problemática y del crecimiento de la población de mujeres posmenopáusicas tanto en el país como en el estado Zulia, no se conocen datos precisos que avalen los beneficios de la TRH en las mujeres del Municipio San Francisco; por tanto, se propuso determinar las alteraciones en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas tratadas con 17 β -estradiol/Drospírenona atendidas en las consultas de Ginecología del Hospital "Dr. Pedro García Clara" de Ciudad Ojeda, estado Zulia; de manera que se permitiera conocer la magnitud de este problema de salud pública en este grupo etario.

2 Métodos

Investigación de tipo comparativa y aplicada, con diseño no experimental y contemporáneo transeccional, en la cual se tomó una muestra intencionada y no probabilística de 60 mujeres posmenopáusicas separadas en dos grupos pareados de acuerdo a si habían recibido TRH (Grupo A; casos) o no (Grupo B; controles), las cuales fueron atendidas durante los años 2010 a 2016, en la consulta ginecológica del Hospital Dr. Pedro García Clara, dependencia del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), ubicado en Ciudad Ojeda, Municipio Lagunillas del estado Zulia, Venezuela.

Para ello, se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de Menopausia (FSH mayor a 40 mIU/L y/o ausencia de menstruaciones por más de 12 meses), que hubiesen recibido TRH al menos durante los doce 12 últimos meses para el grupo de mujeres bajo tratamiento, que no hayan recibido en los últimos seis meses con tratamientos para la OP, y que aportaran su consentimiento informado para participar en la investigación. De igual forma fueron excluidas las pacientes de raza caucásica pura o asiáticas, histerectomizadas, con antecedentes de enfermedades con conocida repercusión ósea, (diabetes, hiperparatiroidismo, litiasis renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades reumatológicas, hipertiroidismo, gastrectomía, síndrome de malabsorción, resección intestinal, enfermedades crónicas hepáticas y renales), o que estuviesen bajo tratamiento con anticoagulantes (heparina), anticonvulsantes (fenitoína, fenobarbital), ciclosporina, tacrolimus, quimioterapia con citotóxicos, glucocorticoides o hormona adrenocorticotrópica, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, metotrexate, litio, tiroxina, o nutrición parenteral.

Para la ejecución de esta investigación, a cada una de las pacientes seleccionadas se les realizó el llenado de una ficha de trabajo y previa explicación del procedimiento a seguir, se les solicitó el consentimiento por escrito para la

inclusión en el estudio de acuerdo a los lineamientos de la declaración de Helsinki para estudio en humanos. Cabe destacar que el estudio propuesto no representaba riesgo para las pacientes involucradas ni se vulneraron las normas éticas de esta declaración y fue previamente aprobado por el comité de bioética de la institución ámbito de estudio.

Seguidamente, se realizó una consulta ginecológica integral, en la cual por medio de la entrevista clínica se registraron en la ficha de trabajo los siguientes datos: edad cronológica, edad de la menopausia y menarquía, tiempo de la menopausia, nivel educativo, estado civil, nivel socioeconómico, ingreso familiar; además de otros factores de riesgo para desarrollar OP. Asimismo, se revisaron sus historias clínicas y expedientes de suministro de medicamentos para corroborar que hubiesen recibido o no la TRH con 17 β -estradiol/Drospírona (2mg/1mg; Angelic®; Laboratorio BAYER SCHERING PHARMA AKTEINGESELLCHAFT, Alemania) durante más de 12 meses ininterrumpidos.

Con relación a los factores de riesgo a identificar, en la evaluación de los antecedentes de fracturas personales y familiares se tomaron las fracturas probablemente osteoporóticas, ocurridas después de los 45 años de edad, por traumas mínimos, comprometiendo las muñecas, el húmero, el fémur o la tibia, y descartándose los producidos por accidentes automovilísticos; asimismo, se consideró como antecedente familiar de OP si hubo reemplazo de cadera por fractura, cifosis marcada o diagnóstico mediante DEXA en familiares de primer grado. A su vez, se evaluó en la historia ginecológica la edad de la menopausia para establecer la presencia de menopausia precoz o anticipada, cuando ocurra antes de los 40 años; así como el tiempo transcurrido desde la menopausia, considerándose como factor de riesgo una evolución superior a 10 años.

Respecto al tabaquismo, se clasificó como fumadora a la persona que regularmente consumía por lo menos un cigarrillo diario y durante el último año como mínimo; como ex fumadora aquella que no había fumado durante el último año, pero confesaba haber consumido cigarrillos entre uno y diez años antes de la encuesta; se catalogó como no fumadora a las que nunca habían fumado o habían dejado ese hábito por lo menos diez años anterior al estudio y como fumadora pasiva a aquellas mujeres que no son fumadoras activas pero que pasaban más de 8 horas diarias en ambientes cerrados donde se consuma tabaco.

En cuanto a otros hábitos a identificar, el consumo de café fue medido en tazas, estimando el tamaño estándar de taza de café en 50 ml, con una frecuencia de más de 12 tazas al día para catalogarlo como un consumo excesivo de café, equivalente a más de 300 ml diarios; mientras que el consumo de refrescos gasificados ricos en fósforo, se midió por el número de vasos de 8 onzas o 200 ml consumidos al día, considerándose una ingesta elevada de fósforo cuando sea superior a 1,2 g/día. Por su parte, se estableció el consumo de más de 10 ml diarios, con una

frecuencia de tres veces o más por semana como factor de riesgo.

Asimismo, se indagó sobre el consumo regular o no de suplementos de calcio y vitamina D que aporten 1500 y 400 mg diarios, respectivamente. Respecto a la actividad física se consideraron como sedentarias, a aquellas mujeres que nunca realizaban ejercicio físico las que lo practicaban menos de 3 veces por semana, o las que perdían menos de 1 500 kcal/día debido a su actividad física. Asimismo, a su vez, el índice de masa corporal (IMC), se analizó de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud,¹⁰ considerándose que hay un déficit si el IMC es igual o menor de 19 kg/m², normal entre 20 y 24,9 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m² u obesidad si es mayor de 30 kg/m².

Finalmente, se solicitó la realización de la densitometría ósea de columna lumbar y cuello de fémur en el servicio de imágenes diagnósticas de la institución ámbito del estudio, procedimientos que fueron efectuados por un mismo evaluador, por medio de un densitómetro Hologic QDR 4500 DXA (Hologic, Inc., Bedford, Mass) en columna lumbar (L2-L4) y en cuello de fémur. La técnica se basa en la atenuación por el cuerpo del paciente, de un haz de radiación generado por una fuente de rayos X con dos niveles de potencia; siendo los coeficientes de variación durante las pruebas de menos de 2%; los valores obtenidos son expresados en gr/cm² y se utilizó además, el Índice T expresado en desviaciones estándar (DE), para clasificar los resultados obtenidos como normal (>-1,0 DE), ON (-1,0 y -2,4 DE) u OP (\leq - 2,5 DE), de acuerdo con los criterios propuestos por la OMS.¹⁰

Los registros obtenidos se recopilaron en una base de datos y se analizaron por medio del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 18. Se ejecutó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo; expresándose los datos recopilados mediante medidas de tendencia central: porcentajes, medias y desviación estándar (DE). A su vez, para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre casos y controles, se utilizaron las pruebas de la T de Student para grupos pareados y la del Chi cuadrado para el análisis de los datos cuantitativos y cualitativos, respectivamente; utilizándose con ambas pruebas un nivel de significancia estadística del 95% ($p < 0,05$).

Por su parte, la estimación del riesgo de acuerdo a la toma o no de la TRH se realizó mediante un análisis de regresión logística, expresando el riesgo en términos de Odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza con un nivel de confianza del 95% (IC95%); la significancia estadística de estas razones fue determinada mediante la prueba del Chi cuadrado. Finalmente, los resultados conseguidos fueron presentados en tablas de distribución de frecuencias.

3 Resultados

En primer lugar se presenta el análisis descriptivo de algunas de las principales características presentes en las

pacientes posmenopáusicas que conformaron la muestra de este estudio. En la Tabla 1 se presenta el análisis cuantitativo de estas características, donde se evidencia una edad promedio de 51 años, con una edad de la menopausia alrededor de los 46 años y aproximadamente 4 años de posmenopausia en ambos grupos; sin diferencias significativas entre ellos, lo cual refleja una homogeneidad de la muestra evaluada.

Tabla 1: Caracterización de la muestra de mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A (Con TRH)		GRUPO B (Sin TRH)		t	p*
	X \pm DE		X \pm DE			
	X	DE (\pm)	X	DE (\pm)		
• Edad	51.00 \pm 4.21	51.33 \pm 4.24	0.348	0.729		
• Edad de Menopausia	45.67 \pm 4.22	46.83 \pm 3.56	1.156	0.252		
• Tiempo de Menopausia	4.13 \pm 2.40	4.63 \pm 2.58	0.776	0.440		
• IMC	29.37 \pm 5.02	28.58 \pm 4.96	1.073	0.291		

* Comparación de medias por T de Student. Significancia estadística p <0.05.

Por su parte, en la Tabla 2 puede apreciarse el análisis cualitativo efectuado para comparar la presencia de algunos factores de riesgo para presentar OP en la muestra estudiada; donde se evidencia que no existían diferencias significativas entre las mujeres posmenopáusicas con y sin TRH valoradas en cuanto a la presencia de los factores de riesgo evaluados.

Tabla 2: Factores de Riesgo de Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A (Con TRH)		GRUPO B (Sin TRH)		p*
	Fa	Fr (%)	Fa	Fr (%)	
	• Hábito tabáquico	09	30.00	07	
• Hábito caféico	24	80.00	27	90.00	0.469
• Hábito alcohólico	05	16.67	06	20.00	0.738
• Consumo de gaseosas	18	60.00	21	70.00	0.588
• No suplementación de Calcio + Vitamina D	13	43.33	12	40.00	0.793
• Historia familiar de osteoporosis	08	26.67	06	20.00	0.760
• Antecedentes de fracturas	06	20.00	05	16.67	0.738
• Sedentarismo	22	73.33	23	76.67	0.765

* Prueba de Chi cuadrado. Significancia estadística p <0.05.

Como puede observarse en la Tabla 3, al comparar la DMO determinada por proyecciones a nivel de columna lumbar se encontró que las usuarias de la TRH presentaban muy significativamente una mayor densidad ósea tanto en las mediciones realizadas a nivel de columna lumbar (p <0.001), como en las efectuadas en el cuello del fémur derecho (p <0.001) e izquierdo (p <0.001).

Tabla 3: Densidad Mineral Ósea en mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A (Con TRH)		GRUPO B (Sin TRH)		t	p*
	X DE (\pm)		X DE (\pm)			
	X	DE (\pm)	X	DE (\pm)		
• Columna lumbar	1096.03	207.99	922.37	150.52	3.787	0.000
• Fémur derecho	1166.47	33.71	1003.76	26.03	3.802	0.000
• Fémur izquierdo	1177.03	184.91	1010.76	154.42	3.672	0.001

* Comparación de medias por T de Student. Significancia estadística p <0.05.

Además de la determinación de la DMO, se procedió a calcular los Índices T correspondientes para la región lumbar y cuello del fémur, derecho e izquierdo respectivamente, resultados que se pueden apreciar en la Tabla 4. Se demostró al comparar ambos grupos que las mujeres posmenopáusicas que utilizaron la TRH presentaron mejores puntuaciones en el índice T tanto en las mediciones a nivel de la columna lumbar como en las efectuadas en ambos cuellos femorales, diferencia que resulto ser estadísticamente significativa (p <0.001).

Tabla 4: Índice T en columna lumbar y cuello femoral de mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A (Con TRH)		GRUPO B (Sin TRH)		t	p*
	X DE (\pm)		X DE (\pm)			
	X	DE (\pm)	X	DE (\pm)		
• Columna lumbar	0.960	2.096	-1.041	1.559	3.573	0.001
• Fémur derecho	1.490	1.412	-0.333	1.575	4.876	0.000
• Fémur izquierdo	1.293	1.720	-0.709	1.561	5.496	0.000

* Comparación de medias por T de Student. Significancia estadística p <0.05.

La determinación de la DMO y los Índices T permitió determinar el diagnóstico de OP u ON en las mujeres posmenopáusicas evaluadas en ambos grupos. Como se señala en la Tabla 5, las pacientes del grupo B, las cuales, no utilizaron la TRH, presentaron OP y ON en 30% y 46,67%, respectivamente; mientras que aquellas a quienes si habían recibido el tratamiento hormonal (grupo A) sólo presentaron estas alteraciones en 6,67% y 13,33% de los casos (p <0.001).

Tabla 5: Alteraciones en la DMO diagnosticadas en mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A (Con TRH)		GRUPO B (Sin TRH)		p*	
	Fa	Fr	Fa	Fr		
	• Normal	24	80.00	07		23.33
• Osteopenia	04	13.33	14	46.67		
• Osteoporosis	02	6.67	09	30.00		

* Chi cuadrado con una significancia estadística de p <0.05.

Por último, en la Tabla 6 puede apreciarse la correlación entre la toma o no de la TRH y la presencia de OP u ON, análisis que evidencia que en las mujeres a las cuales no se les suministra la terapia hormonal aumenta aproximada-

mente 6 veces la probabilidad de presentar alguna alteración en la DMO, bien sea OP u ON; resultado que mostró significancia estadística ($p < 0,05$) para ambos diagnósticos. Estos hallazgos permiten establecer en esta muestra una prevalencia de OP y ON, en 18,33 % ($n=11$) y 30 % ($n=18$), respectivamente.

Tabla 6: Estimación del riesgo de alteración en la DMO en mujeres posmenopáusicas

Análisis/Alternativas	GRUPO A	GRUPO B	Odds Ratio *	p **
	(Con TRH)	(Sin TRH)		
	Fa	Fa		
Osteopenia			5.68	0.011
Presente	04	14	(1.59 - 20.33)	
Ausente	26	16		
Osteoporosis			6	0.045
Presente	02	09	(1.17 - 30.73)	
Ausente	28	21		

* Análisis de Regresión logística

** Chi cuadrado con una significancia estadística de $p < 0,05$.

4 Discusión

Se conoce que la OP posmenopáusica es uno de los desordenes metabólicos óseos más comunes, estando las mujeres en la etapa posmenopáusica expuestas a un mayor riesgo de OP y por ende de fractura (24-27). La mayoría de las investigaciones que últimamente se han realizado con respecto a la menopausia ha resaltado la trascendencia de la OP y la necesidad de prevenirla y así evitar que se presenten fracturas osteoporóticas y sus consecuencias, las cuales muchas veces pueden ser mortales o muy incapacitantes, con un alto costo económico y un impacto negativa sobre la calidad de vida de estas pacientes (28, 29).

Los hallazgos encontrados en esta muestra de mujeres posmenopáusicas permitieron detectar una prevalencia de OP y ON, en 18,33 % y 30 %, respectivamente; estas tasas de OP, concuerdan más o menos con la prevalencia de OP vertebral del 12,1 % - 17,6 % y del 7,9 % - 22 % para cuello femoral aportada por investigaciones realizadas en Latinoamérica.³⁰ Aunque, en otra investigación venezolana realizada en este mismo estado³¹ se reportó una incidencia de OP y ON en una población de mujeres posmenopáusicas (62 % y 36 %, respectivamente) mucho mayor a la conseguida en esta serie, las pacientes que conformaron ambos grupos evaluados presentan una serie de características que las colocan en un riesgo elevado de presentar esta patología. De igual forma, Couto y Col.,³² publicaron una mayor de prevalencia de OP y ON en mujeres posmenopáusicas cubanas; 35,6 % y 45,9 % respectivamente.

Según Terán y Col.,³³ algunos de los factores de riesgos que se indagaron durante la valoración de estas pacientes como una historia familiar de fracturas en la vida adulta en familiares de primer grado, el tabaquismo o el sedentarismo, entre otros, constituyen elementos claves para determinar el riesgo de fractura, independientemente de la realización de la DMO. Llama la atención la elevada presencia en la muestra evaluada de algunos factores de riesgos

para OP, los cuales también representan factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular o metabólica, y son posibles modificarlos, por lo que es recomendable que el médico que atienda a estas pacientes sensibilizarlas al respecto mediante programas de educación y promoción de la salud.

Aunque se conoce que el tratamiento no farmacológico de la osteoporosis incluye una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ejercicio con pesas, dejar de fumar, limitación del consumo de alcohol o cafeína y técnicas de prevención de caídas;⁶ fue relevante la presencia de estos factores de riesgo en las mujeres estudiadas. Así pues, se precisó que cerca del 40 % de las mujeres de ambos grupos no reciben una suplementación de calcio y vitamina D; la suplementación de calcio en la posmenopausia retarda la pérdida de masa ósea y el inicio de la OP,³⁴ por lo que cual tratamiento utilizado debe ser complementado con la ingesta de al menos 1500 mg/día para conseguir un balance metabólico equilibrado⁹ y 800 U/día de vitamina D.^{33,35}

Este hallazgo, agregado a la alta frecuencia de sobrepeso y obesidad, hábito cafeíco acentuado y elevado consumo de gaseosas, pone en evidencia la presencia de inadecuados hábitos nutricionales en estas mujeres, por lo que se infiere que el aporte de estos nutrientes en la dieta también debe ser insuficiente. Estos malos hábitos presente en gran parte de esta muestra, sobre todo el consumo acentuado de café o bebidas gaseosas, las cuales tienen un alto contenido de fosfatos, constituyen importante factores de riesgo para la presencia de OP; al respecto, se sabe que el consumo de café puede provocar hipercalciuria y aumento de pérdidas intestinales de calcio, reportándose que una ingesta diaria superior a 300 mg/día de cafeína acelera la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas;³⁶ mientras que las bebidas gaseosas debido a su contenido de fosfatos fijan el calcio y evitan su absorción.³³

Asimismo, el tabaquismo se ha asociado con la disminución de la DMO debido a un efecto tóxico directo del tabaco, a la disminución de la absorción intestinal de calcio o más importante como consecuencia de su efecto antiestrogénico (37, 38). Por su parte, el exceso de alcohol es perjudicial para la salud del esqueleto, por muchas razones, el consumo de alcohol puede producir OP puesto que tiene un efecto directo supresor de la función osteoblástica, con una disminución de la formación ósea y de la síntesis de colágeno; además de estar asociado con hepatopatía crónica y enfermedad pancreática que alteran el metabolismo de la Vitamina D y producen mal absorción intestinal.³⁴

En este mismo orden de ideas, uno de los factores de riesgos modificables con una considerable frecuencia en esta muestra fue el sedentarismo, el cual es un elemento predisponente para el desarrollo de la OP, gracias al papel que juega en la remodelación del hueso;³⁶ ciertamente, el ejercicio físico interfiere positivamente en el sistema músculo-esquelético mediante la estimulación de la osteogénesis, asociándose con un menor riesgo de fractura

y la reducción de las caídas debido al aumento de masa muscular y fuerza.³⁹

Otro factor de riesgo reconocido para la presencia de OP es la menopausia precoz, varios estudios han demostrado que las mujeres con menopausia precoz tienen una menor DMO que aquellas con edad esperada de la menopausia normal (32, 40-42). No obstante, la edad promedio de presentación de la menopausia estuvo alrededor de los 46 años de edad en ambos grupos, algo por debajo de lo edad publicada en otras series venezolanas (2, 3, 43).

Se sabe que en las mujeres posmenopáusicas, la exposición acumulativa a los estrógenos endógenos, medida como años de menstruación, parece ser un factor importante de protección contra el desarrollo de la OP posmenopáusica;¹³ al respecto, existe evidencia clara entre la producción ovárica de estrógenos y DMO, de tal manera que pacientes con menopausia quirúrgica debido a histerectomía más ooforectomía antes de la edad esperada para una menopausia natural tienen un riesgo incrementado de OP (15, 32, 44). En un estudio realizado en esta misma localidad,⁴⁵ la menopausia quirúrgica representó un factor de riesgo significativo que aumentaba más de cuatro veces la probabilidad de presentar OP (OR [95 % CI] = 4,75 [1,58-14,25]; p=0,004); contrariamente, otro estudio ha encontrado que no hay efectos a largo plazo de la histerectomía y la ooforectomía bilateral sobre la pérdida ósea.⁴⁶

La evolución de la menopausia mayor a 10 años también se ha identificado como un importante factor de riesgo; en esta muestra el tiempo promedio de la menopausia estuvo alrededor de los 5 años para cada grupo por lo que no pudo establecer una relación causa-efecto respecto a este indicador. A diferencia de lo reportado por Buttros y Col.,³⁹ quienes encontraron que luego de diez años de la menopausia hasta un 41 % de los pacientes son diagnosticadas con OP en comparación con sólo el 12 % de los pacientes con una evolución de hasta cinco años.

Por otra parte, los resultados alcanzados pudieron evidenciar, en las mujeres posmenopáusicas que habían recibido la TRH por lo menos durante los doce últimos meses previo a la evaluación realizada, una mayor densidad ósea y mejores índices T, tanto en mediciones efectuadas en la columna vertebral como en las que se determinaron en ambos cuellos femorales. López,⁴⁷ encontró un hallazgo similar luego de 2 años de la administración de bifosfonatos y terapia hormonal (estrógenos equinos conjugados o estradiol/norestisterona) como tratamiento para esta patología, al incrementar el contenido mineral óseo, tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral, con aumento en las puntuaciones T y el contenido mineral óseo de las áreas evaluadas; mientras que otros investigadores⁴⁸ señalan que el uso de la TRH por al menos 6 meses se asoció con una mayor DMO y una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales a la mitad.

Por su parte, Navarro y Nicolau,²² compararon la DMO de mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento continuado con TRH durante no menos de 1 año con

los valores de pacientes que no pudieron recibir TRH, demostrando que las usuarias de la TRH mejoraron su calidad ósea en el 16,8 %, mientras que las del grupo control empeoraron en el 8,0 % de los casos; resultados que muestran la utilidad de la TRH para mejorar la calidad del hueso. Asimismo, Kritz-Silverstein y Col.⁴⁶ reportó que las mujeres que utilizaban los estrógenos tuvieron una mayor DMO que las no usuarias (p<0,001).

A su vez, estos resultados coinciden con los publicados por otros autores,⁴⁹ quienes encontraron que luego del tratamiento con 50 μ gr de 17 β - estradiol transdérmico se incrementaba la DMO al cabo de 2 años de la intervención farmacológica, por lo cual aconsejaba este tratamiento en las mujeres posmenopáusicas histerectomizadas ya que revertía la pérdida ósea y no causaba efectos colaterales mayores. Asimismo, en otra investigación⁵⁰ al evaluarse la varianza en la DMO luego de 1 año de haber recibido un implante sub-dérmico con estradiol y testosterona se demostró que la combinación de estradiol y testosterona promueve la protección ósea en mujeres posmenopáusicas.

Respecto al tipo de progestágeno utilizado por las participantes de este estudio, la Drospirenona, un progestágeno sintético novedoso que combina un potente progestágeno con actividades anti-mineralocorticoides y anti-androgénicas, con una alta afinidad por el receptor de progesterona y el de mineralocorticoides y una baja unión al receptor de andrógenos como la progesterona, estudios realizados en formulaciones contraceptivas de solo progestina en régimen de dosificación de 4mg en 24/4 días no parece suprimir los niveles de E2 a niveles por debajo de 30 pg/ml, límite potencial para el inicio de la actividad de los osteoclastos, que pueda producir un efecto perjudicial sobre el hueso y conducir a una pérdida ósea acelerada.⁵⁰

Así pues, el uso de una píldora contraceptiva de solo Drospirenona parece tener un riesgo muy reducido de OP, pues al mantener los niveles tempranos del estradiol folicular debería resultar en un metabolismo óseo normal sin aumentar el riesgo de OP o fractura.⁵¹ Asimismo, otra investigación revela el efecto potencial en el metabolismo de la vitamina D de la contracepción con etinilestradiol más drospirenona en mujeres premenopáusicas sanas, cuyos resultados denotan un incremento sobre los niveles séricos de 25 (OH) colecalciferol en estas mujeres.⁵²

En cuanto al uso de la Drospirenona dentro el ámbito de la TRH, una investigación rusa expone que recibir la combinación de 0,25 mg de drospirenona/0,5 mg de estradiol contribuye a la prevención de las enfermedades cardiovasculares y la OP, importantes aspectos en términos de prevención antienvejecimiento.⁵³ Asimismo, coincidiendo con los resultados encontrados en esta investigación, Warming y Coll.⁵⁴ reportaron que la combinación de 17 β -estradiol y Drospirenona tenía un efecto positivo sobre la DMO en la columna lumbar, cadera y cuerpo total, aumentando en un 7, 4 y 3 %, respectivamente, luego de tratamiento con 1 mg de 17 β -estradiol combinado con 1, 2 o 3 mg de Drospirenona al día; de modo que la combinación de 17 β -

estradiol con Drospirenona ofrece una formulación segura y eficaz para disminuir el recambio óseo y prevenir la pérdida ósea posmenopáusica en mujeres posmenopáusicas.⁵⁵

Para el caso de la OP, existe un acuerdo general que el uso de la TRH es efectiva en el control de la tasa de recambio óseo y en la prevención de la pérdida ósea en la posmenopausia y la disminución del riesgo de fractura;⁵⁶ además formulaciones como la combinación de 17β estradiol y Drospirenona pueden reducir la nueva aparición de casos de hipertensión arterial en las etapas tempranas de la posmenopausia.⁵⁷ Así pues, el recibir TRH ofrece reducciones en la pérdida de la DMO en la columna vertebral y el fémur en estas mujeres,²⁰ y a pesar de la controversia respecto a los riesgos que conlleva su uso, ésta sigue siendo la principal herramienta terapéutica para la prevención de la OP posmenopáusica, demostrado ser eficaz para mejorar la densidad o contenido mineral óseo, reducir el número de fracturas óseas, así como para mejorar otras consecuencias del hipostrogenismo posmenopáusico.²²

Sin embargo, la reducción de la pérdida ósea durará tanto como tiempo como se mantenga el tratamiento con estrógenos, cuando cesa el tratamiento, la pérdida ósea vuelve a la tasa pre-tratamiento;¹⁹ teniendo las mujeres que cesan la TRH dentro de sus últimos 5 años un riesgo de fracturas osteoporóticas a nivel de cadera que es tan alto como el que tienen aquellas mujeres que nunca utilizaron la TRH;⁵⁸ por lo que el hecho de que un año después de haber suspendido el tratamiento tanto la densidad mineral ósea, como el riesgo de fractura a más largo plazo se iguale al de las mujeres que no han sido tratadas nunca, hace que su beneficio como preventivo a nivel general de la población sea muy cuestionable.³⁸

Para obtener el máximo beneficio, el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente después de la menopausia, y mantenerse el mayor tiempo posible; sin embargo, los resultados del WHI sugieren que el tratamiento con estrógenos debería realizarse con la menor dosis y durante el menor tiempo posible, pero por otra parte se sabe que los periodos cortos de tratamiento no afectan positivamente a la masa ósea.¹⁹ Por tanto, el empleo de esta terapia hormonal sustitutiva se podría recomendar a mujeres que precisen un tratamiento médico por alto riesgo de fracturas osteoporóticas, que estén en fase inicial de menopausia y tengan síntomas vegetativos, ya que la TRH va a proporcionarles un alivio de estos síntomas. Asimismo, la etapa inicial de la menopausia es la más adecuada para influir en aspectos de la dieta y de la actividad física, para que tengan un efecto beneficioso sobre el hueso y la salud en general.³⁸

Mantener la TRH al menos durante los primeros cinco años de posmenopausia en las mujeres con menopausia natural y hasta los 55 años en las mujeres con menopausia precoz o quirúrgica, permitiría conseguir que la pérdida de masa ósea se retrase un tiempo, teniendo así un impacto favorable sobre la posibilidad de desarrollo de OP.¹⁹ Sin embargo, dado a que han sido más los efectos negativos de la TRH en diferentes aspectos de la salud de la mujer

bajo este tipo de tratamiento, ésta sólo debe ser considerada como una opción terapéutica de segunda línea en el tratamiento de la OP;³⁵ estando aprobada por la FDA la terapia sustitutiva únicamente para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo y solo después de que todos los tratamientos para la osteoporosis no estrogénica se hayan considerado inapropiados.⁶

Es importante señalar que la acción de la TRH es mayor en el hueso trabecular que en el cortical, al respecto, la evidencia científica señala que tanto las vértebras como el área del trocánter del fémur son más sensibles a la terapia hormonal, posiblemente debido a que en esas localizaciones existe una mayor proporción de hueso trabecular que de hueso cortical.^{38,59} Asimismo, debe tenerse en cuenta que este efecto beneficioso de los estrógenos persiste durante todo el tiempo que dure el tratamiento; por tanto la interrupción del tratamiento se acompañará inevitablemente de pérdida ósea, y a una velocidad similar a la de la mujer no tratada durante los primeros años de la posmenopausia.^{38,60,61}

Una fortaleza del estudio efectuado es que la mayor parte de la información disponible sobre la OP y sus factores de riesgo provienen de países desarrollados, no siendo los mismos directamente aplicables a otras poblaciones, y menos a las de países en desarrollo como es el caso de Venezuela; por tanto, resulta un aporte significativo evidenciar las alteraciones de la DMO en mujeres locales así como la presencia en la muestra estudiada de algunos de estos factores de riesgos, los cuales muchos de ellos son modificables; además de que estos mismos factores también implican riesgo para presentar enfermedad cardiovascular o metabólica, lo cual manifiesta la necesidad de atender esta problemática en las mujeres posmenopáusicas. Asimismo, se constató que la densitometría ósea (DEXA) es el método de referencia para medir la densidad mineral ósea con aceptable precisión y reproducibilidad; siendo de elección para el diagnóstico de OP en mujeres postmenopáusicas, tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud, quien se basa en ésta técnica para la clasificación de ésta entidad.^{62,63}

Si bien el tipo y diseño de la investigación, comparativo y transeccional, presenta algunas limitaciones para efectuar un análisis de causalidad directa y no excluye otros efectos del proceso natural de envejecimiento que pueden influir en la calidad del hueso, los resultados del trabajo informa el evidente beneficio en la DMO de mujeres posmenopáusicas que recibieron la TRH. De igual forma, el estudio tiene limitaciones para que los resultados sean generalizables, puesto que se realizó un muestreo intencionado; por tanto, sería recomendable continuar el mismo, incluyendo una mayor cantidad de mujeres posmenopáusicas seleccionadas mediante criterios más rigurosos y en donde se pudiesen comparar entre los diversos regímenes empleados en la terapia hormonal su efecto sobre la DMO.

5 Conclusiones

Con base a estos hallazgos se puede concluir que el uso del 17 β -estradiol/Drospíronona como TRH representó un factor protector para la presentación de OP, mostrando las mujeres posmenopáusicas que no recibieron la TRH un riesgo más elevado y significativo ($p < 0,05$) para desarrollar alguna alteración en la DMO, bien sea OP u ON; el cual aumenta en aproximadamente 6 veces la probabilidad para presentar ambos diagnósticos. Dado a que el estado de salud y bienestar de las pacientes se traduce también en el nivel de información del que dispongan, sobre los problemas de salud que presentan y cómo enfrentarlos; se sugiere desarrollar un programa de educación para la salud dirigido a los cuidados durante la menopausia; lo que posibilitaría que la mujer disponga de los conocimientos necesarios para participar en la búsqueda de ayuda médica, en la toma de decisiones terapéuticas y en la modificación de los factores de riesgo que le condicionan no sólo la presencia de OP, sino también de enfermedades cardiovasculares y metabólicas que pueden alterar su calidad de vida e incrementar su morbi-mortalidad.

6 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

7 Conflicto de Intereses

Se manifiesta que no existen conflictos de intereses entre las personas que participaron en el desarrollo de esta investigación y la empresa farmacológica que suministraba la medicación hormonal a estas pacientes (Angelic ®; 17 β -estradiol 1mg/ Drospíronona 2mg/; Laboratorio BAYER SCHERING PHARMA AKTEINGESELLCHAFT, Alemania), puesto que la misma era suministrada por la farmacia de la institución; quienes adquirieron los medicamentos a sus proveedores según sus propias normativas.

8 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

- Sennot L. La mujer de edad avanzada en las Américas. Problemas y posibilidades. En: Gómez, E., (Ed.) Género, mujer y salud en las Américas. Washington, DC: OPS; 2003. pp. 114-123.
- Álvarez R; Martín E; Bordones M. Conocimiento y actitud sobre el climaterio en mujeres entre 40 y 50 años. Rev Obstet Ginecol Venez. 2008; 68 (1): 32- 40
- Urdaneta J, Baabel N, Guerra M, Contreras A, Fernández M, Labarca L. Calidad de vida en posmenopáusicas tratadas con tibolona. Rev. Digit. Postgrado. 2017; 6(1): 11 – 27.
- Makker A; Singh MM; Mishra G; Singh BP; Jain GK; Jadhav S. Relationship between bone turnover biomarkers, mandibular bone mineral density, and systemic skeletal bone mineral density in premenopausal and postmenopausal Indian women. Menopause, 2012; 19 (6): 642 - 649.
- Medina A, Rosero O, Rueda PN, Sánchez F, Chalem M, González MA, et al. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(3):184–210
- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P T. 2018; 43 (2):92-104.
- Anil G; Guglielmi G; Peh Wcg. Radiology of Osteoporosis. Radiol Clin N Am. 2010; 48: 497 – 518.
- IOF. The Latin America Regional Audit. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012.
- González J; Guañabens N; Gómez C; del Río L; Muñoz M; Delgado M; et al. Guías de práctica clínica en la Osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Clín Esp. 2008; 208 (Supl. 1): 1 - 24.
- Organización Mundial de la Salud. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Ginebra: WHO; 1994. p. 26.
- Reynaga B; Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2009; 43 (2): 177 – 193.
- Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. Joints 2018; 06(02): 122-127
- Sioka C. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. Climacteric. 2010; 13 (1): 63 – 71.
- Santen RJ, Craig-Allred D, Ardoin SP, Archer DF. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (Suppl. 1): S1-S66.
- Balderramo DC; Ramacciotti CF; Douthat WG. Factores de riesgo para osteoporosis primaria en mujeres de Córdoba, Argentina. Medicina (Buenos Aires). 2004; 64 (5): 400 – 406.
- Horst W; Wawrzyniak A. The role of hormonal therapy in osteoporosis. Pol J Endocrinol. 2011; 62 (1): 61 – 64.
- Castelo C; Cancelo MJ. Efectos de la terapia hormonal sustitutiva y tibolona sobre el hueso. Densidad mineral y riesgo de fractura. REVCOG. 2009; 14 (4): 136 - 144.
- Sitruk-Ware R; Nath A. The use of newer progestins for contraception. Contraception. 2010; 82 (5): 410 - 417.
- Foidart JM; Faustmann T. Advances in hormone replacement therapy: weight benefits of drospirenone, a 17 α -spiro lactone-derived progestogen. Gynecol Endocrinol. 2007; 23 (12): 692 - 699.
- Özdemir F; Demirbağ D; Türe M. Do Dietary Calcium Intake and Hormone Replacement Therapy Affect Bone Mineral Density in Women? Trakya Univ Tip Fak Derg. 2008; 25 (2): 105 – 109.

21. Anderson G; Limacher M. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004; 291(14): 1701 - 1712.
22. Navarro D; Nicolau O. Terapia hormonal y calidad del hueso. *Rev Cubana Endocrinol*. 2005; 16 (2) [Periódico en línea]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol16_2_05/end03205.htm. Fecha de recuperación: 19 de Junio de 2012.
23. Lugones M. Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas actuales. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2001; 27 (3): 199 - 204.
24. Vesco KK; Marshall LM; Nelson HD; Humphrey L; Rizzo J; Pedula KL; et al. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women. *Menopause*. 2012; 19 (5): 510 - 516.
25. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007; 33: 149 176.
26. Masoni A; Morosano M; Florencia M; Pezzotto SM; Sanchez A. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas de cadera. Análisis multivariado. *Medicina*. 2007; 67 (5): 423 - 428.
27. Vázquez M; López A; Isasi C; Aguado P. Fractura osteoporótica: valoración del riesgo en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129 (11): 418 - 423.
28. González LA; Vázquez GM; Molina JF. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2009; 16 (1): 61 - 75.
29. Compston J. Osteoporosis: Social and Economic Impact. *Radiol Clin N Am*. 2010; 48: 477 - 482.
30. Riera G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud pública Méx*. 2009; 51 (1): s52 - s55.
31. Pineda LM. Osteoporosis en el climaterio y menopausia. Tesis de especialización en Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. 2008 [Tesis en línea] Disponible en: http://tesis.luz.edu.ve/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=2928. Fecha de recuperación: 10 de Mayo de 2019.
32. Couto D; Nápoles D; Deulofeu I. Osteoporosis posmenopausia según densitometría ósea. *MEDISAN*. 2011; 15 (12): 1765 - 1774.
33. Terán J; Teppa A; Febres C. Actualidad en el diagnóstico de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2007; 67 (2): 115 - 125.
34. López JE; López-SalazarJE; López Y; Fasanella H. Osteoporosis: alimentación, calcio, vitamina D y ejercicio. *Gac Méd Caracas*. 2007; 115 (4): 286 - 291
35. Fernández DG; Mora C; Reyes E; Londoño JD; Santos P; Valle R. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol*. 2010; 17 (2): 50. 96 - 110.
36. Arana E; Gutiérrez I; Ecenarro A; Asua J. Prevalencia de ciertos hábitos determinantes de Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas del País Vasco en 2003. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81 (6): 647 - 656.
37. Hermoso MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist. Sanit. Navar*. 2003; 26 (3): 29 - 52.
- Landa MC. Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. *Anales Sis San Navarra*. 2003; 26 (Suppl. 3): 99 - 105.
- Buttros DAB; Nahas-Neto J; Nahas EAP; Cangussu LM; Barral ABCR; Kawakami MS. Fatores de risco para osteoporose em mulheres na pós-menopausa do sudeste brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33 (6): 295 - 302.
- Francucci CM. Effect of natural early menopause on bone mineral density. *Maturitas*. 2008; 59 (4): 323 - 328.
- Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007; 14 (3): 567 - 571.
- Pinheiro MM. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20 (3): 399 - 408.
- Urdaneta J; Cepeda M; Guerra M; Baabel N; Contreras A. Calidad de vida en mujeres menopausicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010; 75 (1): 17 - 34.
- Özkaya E; Cakir E; Okuyan E; Cakir C; Ustün G; Küçüközkan T. Comparison of the effects of surgical and natural menopause on carotid intima media thickness, osteoporosis, and homocysteine levels. *Menopause*. 2011; 18 (1): 73 - 76.
45. Guerra JR, Urdaneta JR, Villalobos N, Contreras A, Garcia J, Baabel N, et al. Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(5): 385 - 393
46. Kritz D; von Mühlen DG; Barrett E. Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas*. 2004; 47 (1): 61 - 69.
- López J. Efectividad del tratamiento para la osteoporosis en la densidad mineral ósea de pacientes menopáusicas. Tesis de especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. 2005. [Tesis en línea] Disponible en: http://tesis.luz.edu.ve/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=1976. Fecha de recuperación: 10 de Mayo de 2012.
- Pasco JA; Kotowicz MA; Henry MJ; Sanders KM; See-man E; Nicholson GC. Hormone therapy and risk of non-vertebral fracture: Geelong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2004; 15 (6): 434 - 438
- Arrenbrecht S; Boermans AJ. Effects of transdermal estradiol delivered by a matrix patch on bone density in hysterectomized, postmenopausal women: a 2-year placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2002; 13 (2): 176 - 83.
- Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int* 2019; 30: 2391-2400
- Römer T, Bitzer J, Egarter C, Hadji P, Kiechle M, Kramer H, et al. Oral Progestins in Hormonal Contraception: Importance and Future Perspectives of a New Progestin Only-Pill Containing 4mg Drospirenone. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81 (09): 1021-1030.

52. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Jóźwiak A, Ciebiera M, Nowicka G, Jakiel G. Vitamin D serum levels in women using contraception containing drospirenone - a preliminary study. *Arch Med Sci.* 2019; 15 (2):554-557
53. Gasparian S, Drosova L, Khripunova A, Karpov S, Vishlova I. The effect of low-dose drospirenone and 17 β -estradiol for correction of the manifestations of climacteric syndrome in postmenopausal women. *European science review.* 2017; (3-4)
54. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis, *Climacteric*, 2004; 7 (1): 103 - 111.
55. Christiansen C. Effects of drospirenone/estrogen combinations on bone metabolism, *Climacteric.* 2005; 8 (Sup. 3): 35 – 41.
56. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman, *Climacteric.* 2007; 10 (Sup. 1): 3 – 10.
57. Gambacciani M, Cagnacci A, Lello S. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. *Climacteric.* 2019; 22 (3): 303 – 306.
58. Britto R; Araújo L; Barbosa I; Silva L; Rocha S; Valente AP. Hormonal therapy with estradiol and testosterone implants: bone protection? *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27 (2): 96 - 100.
59. Yates J; Barrett E; Barlas S; Chen YT; Miller PD; Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: Evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (3): 440 – 446.
60. Wittich AC. Osteoporosis y terapia de reemplazo hormonal. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2004; 41: 24-25.
61. Lewiecki EM. Prevention and treatment of postmenopausal Osteoporosis. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2008; 35: 301 – 315.
62. Moreno MC; Centelles F; Jovell E. Indicación de densitometría ósea en mujeres mayores de 40 años. *Aten Primaria.* 2005; 35 (5): 253 – 257.
63. Suby JA; Estévez JM; Vazquez JA; Villa DV. Densidad mineral ósea de antebrazo en una muestra de la población femenina de Mar del Plata. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2005; 42 (1): 20 - 27.



