

## **Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study**

“Dos a tres años de terapia de reemplazo hormonal en mujeres sanas tienen efectos preventivos a largo plazo sobre la masa ósea y las fracturas osteoporóticas: el estudio PERF”

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004 Apr;34(4):728-35. doi: 10.1016/j.bone.2003.12.021. PMID: 15050905.

La osteoporosis se caracteriza por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que conduce a mayor fragilidad ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se administra principalmente para suprimir los síntomas de la menopausia pero a su vez es común administrar como prevención de osteoporosis postmenopausica. La TRH reduce la pérdida ósea y disminuye la incidencia de fracturas osteoporóticas en aproximadamente un 50% de los casos.

El objetivo de este trabajo fue demostrar si la administración por 2-3 años de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la posmenopausia temprana proporciona beneficios a largo plazo en términos de prevención de pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres previamente sanas. Para esto se estudiaron a 347 mujeres sanas, postmenopáusicas, que hayan recibido TRH por la cantidad de años mencionada anteriormente, las cuales fueron reevaluadas 5, 10 o 15 años después de haber terminado la terapia hormonal para evaluar qué impacto genera sobre el hueso.

### ***Materiales y métodos***

Un 6.1% (44 pacientes) de las mujeres seleccionadas para el estudio murieron dentro del lapso de tiempo requerido para la reevaluación, mientras que las demás llegaron a ser reevaluadas luego del uso limitado de TRH. El contenido mineral óseo (BMC) y la densidad ósea (BMD) fueron evaluados mediante diferentes tipos de densímetros como por ejemplo T-100 scanner (Osteometer MediTech A/S, Rødovre, Denmark) se optó por diferentes tipos en base a los avances tecnológicos. También se realizaron radiografías con el fin de identificar posibles fracturas, y se evaluaron marcadores de formación ósea como sOC (serum osteocalcin) y de resorción ósea (serum C-terminal telopeptide of type I collagen, sCTX).

Se definió como “fast losers” (“perdedoras rápidas”) a quienes en el examen de seguimiento tenían un valor de BMD/BMC 1/2 DE por debajo de la media del grupo placebo. Y se comparó a aquellas mujeres cuyo DMO/BMC estaba por debajo con aquellas que estaban por encima de la media del grupo placebo. Estos valores expresan la interpretación de los resultados de la densitometría, la cual genera datos sobre la densidad mineral ósea (BMD) y el contenido mineral óseo (BMC), estos parámetros se identifican mediante el resultado del T-score que es el número de desviaciones estándar (DE) con respecto al valor medio de la población del mismo sexo. A medida que la edad avanza, la densidad ósea va disminuyendo y por ende el T-score modificándose.

T-Score	Interpretación	Riesgo de fractura
Entre +1 y -1 DE	Normal	Normal
Entre -1 y -2,5 DE	Osteopenia	Doble de lo normal
< de -2,5 DE	Osteoporosis	Cuádruple de lo normal
< de -2,5 DE y presencia de fractura relacionada con fragilidad ósea	Osteoporosis establecida	Por cada DE de disminución, el riesgo se multiplica por 1,5-2
<3,5 DE	Osteoporosis severa	

#### Cambios a nivel de la masa ósea

La siguiente tabla muestra las diferencias entre aquellas pacientes que recibieron TRH limitada versus quienes recibieron terapia por un tiempo prolongado y las compara también con quienes recibieron placebo

Characteristics across the different groups at the time of follow-up (n = 347)

	Placebo (n = 108)	Limited HRT (n = 155)	Long-term HRT (n = 84)	P value
Age	65.2 ± 3.7	64.5 ± 3.3	64.4 ± 3.4	0.19
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.4	25.8 ± 4.1	25.0 ± 4.0	0.11
Current smoking (%)	29.6	27.1	32.1	0.01
Alcohol intake (%)	29.6	27.1	21.4	0.43
Calcium intake (%)	88.8	87.1	90.5	0.73
Weekly exercise (%)	88.9	79.0	90.4	0.95
ΔWeight (kg)	2.1 ± 5.2	2.0 ± 5.1	2.1 ± 4.3	0.96
ΔHeight (cm)	-1.5 ± 2.2	-1.1 ± 1.3	-1.0 ± 1.3	0.11
Forearm BMC (g) <sup>a</sup>	2.64 (2.58-2.71)	2.83 (2.78-2.89)	2.95 (2.88-3.03)	<0.001
Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	0.876 (0.85-0.91)	0.929 (0.90-0.96)	0.988 (0.95-1.02)	<0.001
Total hip BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	0.782 (0.76-0.80)	0.823 (0.81-0.84)	0.839 (0.82-0.86)	0.001

Baseline value are mean ± SD. Bone mass are expressed as mean and 95% confidence interval (CI). Δ denotes mean changes since baseline.

<sup>a</sup> Adjusted for age, BMI, current smoking, and baseline BMC/BMD.

<sup>b</sup> Adjusted only for age, BMI, and current smoking.

Se vio entonces que la DMO de las mujeres que recibieron TRH a corto plazo fue más alta que la de aquellas que no recibieron ningún tipo de terapia de reemplazo, pero fue más baja que quienes recibieron TRH a largo plazo. Ahora bien, una vez abandonada la terapia de reemplazo hormonal en aquellas pacientes que la recibieron por 2-3 años, los valores y cambios en la masa ósea fueron comparables con aquellas que recibieron placebo

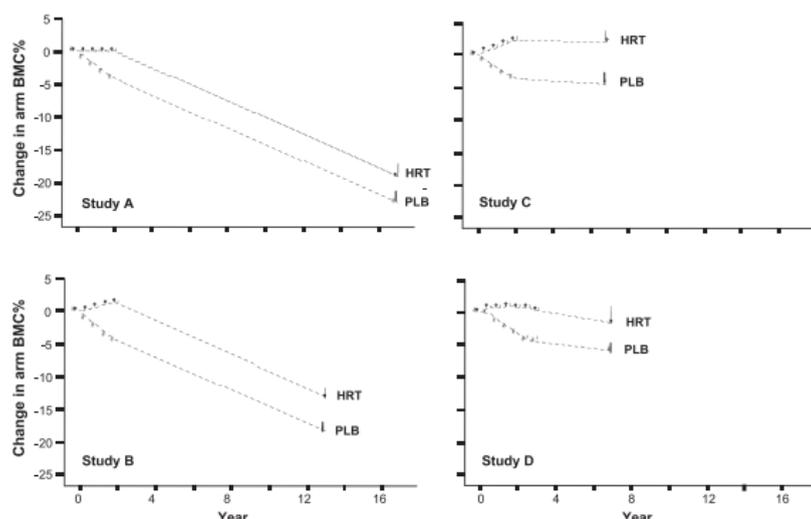


Fig. 1. Longitudinal changes in forearm bone mineral content (BMC) during 2–3 years of hormone replacement therapy (HRT) and certain years after stopping treatment. PLB denotes placebo. Data are mean  $\pm$  SEM. Dashed lines indicate the period of HRT withdrawal.

### Impacto de la TRH en fracturas osteoporóticas

Se demostró que recibir terapia de reemplazo hormonal por tan solo 2-3 años tiene un impacto positivo sobre las fracturas. Se vio que las mujeres que recibieron TRH tienen un riesgo mucho menor de fracturas vertebrales que aquellas que recibieron placebo. Los resultados de las mujeres que recibieron TRH por un número acotado de tiempo fueron comparables con aquellas que recibieron por largo rato.

Number of women who had a fracture and odds ratio (OR) of osteoporotic fractures between HRT and placebo groups at the time of follow-up

Type of fracture		Placebo (n = 108)	HRT (n = 155)	OR (95% CI)	
				Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
Vertebral fracture	yes	26	18	0.41 (0.21–0.80)	0.47 (0.24–0.93)
	no	82	137	<i>P</i> = 0.008	<i>P</i> = 0.03
Nonvertebral fracture	yes	13	12	0.61 (0.28–1.40)	0.68 (0.30–1.60)
	no	95	143	<i>P</i> = 0.24	<i>P</i> = 0.38
All fractures	yes	36	27	0.42 (0.24–0.75)	0.48 (0.26–0.88)
	no	72	128	<i>P</i> = 0.003	<i>P</i> = 0.02

<sup>a</sup> Adjusted for age, baseline forearm BMC, and spine BMD.

### Recuperación de pérdida ósea luego de suspender TRH

En el seguimiento, 60 de las 155 mujeres que recibieron tratamiento limitado de TRH fueron sujetos de “recuperación” de pérdida ósea, y 47 de las 188 mujeres que habían recibido previamente placebo eran “rápidas perdedoras”.

Las perdedoras rápidas tenían un riesgo cuatro veces mayor de fracturas en comparación con las que recibieron tratamiento por un acotado período de tiempo.

### Discusión y conclusión

Este es el primer estudio de seguimiento de mujeres posmenopáusicas sanas con masa ósea normal que demuestra que el efecto residual de 2-3 años de TRH sobre la masa ósea persiste durante muchos años después de suspendido el tratamiento. El riesgo relativo de todas las fracturas osteoporóticas disminuye un 52% y las “perdedoras rápidas” tienen un riesgo cuatro veces mayor de fracturas osteoporóticas que las mujeres que recibieron TRH limitada y tuvieron un tasa normal de pérdida ósea después de detener el tratamiento.

Los hallazgos demuestran que los tratamientos breves tienen efectos que persisten durante varios años después de interrumpir el tratamiento; lo que es muy importante para la planificación estratégica del tratamiento de la osteoporosis. El presente estudio demuestra que el beneficio a largo plazo puede acumularse incluso con una corta exposición al tratamiento en mujeres de bajo riesgo.

Se concluye entonces que incluso la TRH limitada administrada a comienzo de llegada la menopausia puede proporcionar beneficios duraderos en términos de prevención de la pérdida ósea y fracturas relacionadas.