

## EFFECTOS DEL ALENDRONATO ORAL, LA HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO Y LA COMBINACION DE AMBOS SOBRE LA MASA OSEA EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

### INFORME PRELIMINAR DE UN ESTUDIO COMPARATIVO

MARIA R. ULLA, GRACIELA L. ARAUJO, FABIANA GIGLIONE, FLAVIANA FAJRELDINES, PATRICIA DOMINGO, ROBERTO NORIEGA, MARIA A. RIVOIRA

*Centro Privado de Endocrinología y Osteoporosis, Córdoba*

**Resumen** Se informa el análisis comparativo preliminar de los efectos sobre la densidad mineral ósea de la terapia con alendronato, la hormonoterapia de reemplazo (HTR) y la asociación de ambas al primer año de tratamiento continuo. Se incluyeron en un estudio prospectivo y abierto mujeres posmenopáusicas de hasta 70 años de edad, con osteopenia de columna lumbar y/o de cuello de fémur (DMO menor que -1 DE del adulto joven) determinada por absorciometría de rayos X dual (DEXA). Noventa y seis pacientes fueron incluidas al azar en uno de los 4 grupos terapéuticos: Grupo I (n:19): hormonoterapia de reemplazo (HTR) con 17  $\beta$  estradiol 50  $\mu$ g/día por vía transdermal y medroxiprogesterona 2,5 mg/día por vía oral; Grupo II (n:42): alendronato 10 mg/día por vía oral; Grupo III (n:15): HTR + alendronato 10 mg/día y Grupo IV (n:20): HTR + alendronato 5 mg/día. Los resultados ajustados a los 12 meses de tratamiento, evidenciaron un aumento promedio significativo de la densidad mineral ósea (DMO) vertebral de 3,6%; 4,1%; 6,5% y 3,1% en los grupos I a IV respectivamente con respecto a la basal ( $p < 0,01$ ), sin diferencias significativas entre los grupos. El porcentaje de pacientes respondedoras en columna lumbar en cada grupo fue del 68,8%; 92%; 90% y 83%, respectivamente. Los incrementos promedio sobre la DMO del cuello de fémur (CF) respecto a la basal no superaron la variación del método de determinación. El porcentaje de respondedoras sobre el CF en cada grupo fue de 58,8%; 60%; 62,5% y 45,5%, respectivamente. La disminución en los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo, especialmente de la piridinolina urinaria y la osteocalcina indicaron la tendencia a la inhibición del metabolismo óseo, que fue más constante en el grupo III. Se concluye que, si bien todos los grupos favorecieron el balance óseo positivo, los resultados más favorables fueron observados con el tratamiento combinado con alendronato 10 mg y HTR (grupo III) sugiriendo el beneficio potencial de esta asociación.

**Palabras claves:** osteopenia, densidad mineral ósea, bisfosfonato, estrógenos

La hormonoterapia de reemplazo (HTR) con estrógenos en combinación con progestágenos es el tratamiento electivo para atenuar los síntomas propios de la menopausia y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. El efecto antirresorptivo directo de los estrógenos sobre el hueso, aun cuando son administrados por vía exógena, frena el catabolismo esquelético manteniendo la

masa y la estructura ósea pre-existente<sup>1</sup>. En general, los efectos de los estrógenos sobre el hueso son más pronunciados cuando son utilizados tempranamente en la menopausia, de manera constante y por períodos prolongados (10 o más años).<sup>2</sup>

Mediante este mecanismo, las evidencias demuestran una disminución en la incidencia de fracturas óseas durante la senectud<sup>3</sup>. Sin embargo, el bajo nivel de cumplimiento por efectos secundarios a este tipo de terapia<sup>4</sup> ha orientado la

**Dirección postal:** Dra. María R. Ulla, CEO, Buenos Aires 789, C.P. 5000 Nva. Córdoba, Argentina

búsqueda hacia alternativas no hormonales que permitan proteger al esqueleto de la pérdida ósea por insuficiencia ovárica.

El alendronato es un amino-bisfosfonato que actúa sobre el osteoclasto inhibiendo su diferenciación y activación. Por sus propiedades antirresortivas sobre el hueso y buena tolerancia es ampliamente utilizado en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica<sup>5, 6</sup>.

El beneficio potencial de la terapia combinada con un bisfosfonato y estrógenos se desconoce, si bien existe un solo reporte bibliográfico que demuestra una respuesta superior con la combinación<sup>7</sup>.

El objetivo principal del presente estudio ha sido comparar los efectos del alendronato, la hormonoterapia de reemplazo y dos esquemas combinados entre ambos sobre la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (hueso trabecular) y sobre los marcadores bioquímicos de recambio óseo en el corto término. Asimismo, establecer cuál de los esquemas terapéuticos puede resultar potencialmente beneficioso para el tratamiento preventivo o terapéutico de la pérdida ósea. Los datos presentados en esta publicación corresponden al análisis preliminar de los resultados provenientes de pacientes que cumplieron un año de tratamiento desde su incorporación a un estudio a largo plazo en curso.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron mujeres posmenopáusicas entre 45 y 70 años con osteopenia de columna lumbar y/o de cuello de fémur definida según la OMS por la disminución en la densidad mineral ósea mayor a 1 desvío estándar del promedio normal de la mujer adulta joven medida por absorciometría de Rx de doble haz (DEXA)<sup>8</sup>. Se excluyeron aquellas mujeres con amenorrea inferior a 18 meses, fracturas óseas previas, otras osteopatías metabólicas, mieloma múltiple, enfermedades autoinmunes, obesidad (BMI > 30), disfunción renal (depuración de creatinina < 50 ml/min o creatininemia > 1,5 mg% hipoalbuminemia severa (<3 gr/dl), consumo excesivo de tabaco (> 20 cigarrillos/día), de café (> 0,5 litro de café/día) y de alcohol (> 1L de vino o equivalente), que hubieran recibido durante los 12 meses previos a la inclusión medicamentos que afectasen el metabolismo óseo y que tuvieran contraindicaciones para recibir terapia hormonal, bisfosfonatos o sales de calcio. Dosis bajas de hormonas tiroideas fueron permitidas para el hipotiroidismo, trastorno relativamente frecuente en la

región. En presencia de dolor se permitió la administración ocasional de 50 mg/día de diclofenaco.

La DMO fue determinada en vértebras lumbares (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) y cuello de fémur al inicio y al año mediante un absorciómetro de rayos X (Norland XR-26, Norland Corp, Fort Atkinson, Wisconsin, USA), calibrado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La variación del método fue del 1,7% para vértebras lumbares y del 1,9% para cuello de fémur.

El metabolismo fosfo-cálcico se estudió mediante determinaciones seriadas en sangre y orina en ayunas de marcadores de resorción ósea como el índice calcio/creatinina y piridinolina (inmunoensayo) urinarios y de formación ósea como fosfatasa alcalina total y osteocalcina séricas (inmunoensayo). Otros estudios bioquímicos incluyeron PTH sérica (IRMA para molécula intacta), fosfatemia, colesterol total, la fracción HDL y triglicéridos.

Previo a la inclusión las pacientes fueron examinadas por un endocrinólogo y un ginecólogo y se les realizó una mamografía y ecografía pelviana transvaginal para determinar la aptitud para recibir cualquiera de los tratamientos en estudio. Luego de otorgar el consentimiento de participación fueron incluidas en uno de los 4 grupos terapéuticos siguiendo una secuencia de números al azar. El grupo I recibió HTR mediante la administración de parches transdérmicos con 50 µg de 17β-estradiol (E<sub>2</sub>), cada 3-4 días (8 por mes), las no histerectomizadas recibieron además acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/día por vía oral en forma continua. El grupo II recibió una tableta diaria con 10 mg de alendronato monosódico trihidrato (IG-9401) en ayunas mientras que los grupos III y IV recibieron HTR en asociación con alendronato a dosis de 10 mg (dosis habitual) y 5 mg (dosis bajas), respectivamente. La medicación fue recibida en iguales condiciones que en los grupos I y II; en el grupo IV el alendronato fue administrado mediante tabletas de 5 mg.

Todas las mujeres recibieron concomitantemente 500 mg/día de calcio elemental (en sal de carbonato) diariamente por la noche con la cena.

El bisfosfonato se administró en ayunas, con un vaso completo de agua, entre 30 y 60 minutos antes del desayuno. Se insistió sobre las pacientes en alcanzar un consumo diario en la dieta de al menos 800 mg de calcio para totalizar un aporte diario de calcio de 1300 mg y en evitar el sedentarismo mediante caminatas diarias.

Para establecer la eficacia de cada tratamiento se consideraron principalmente los promedios en las ganancias de masa ósea, tomando en cuenta los valores superiores del error propio del método de evaluación. También se consideraron los promedios de los valores seriados de los marcadores bioquímicos de formación y resorción para determinar la disminución en el recambio óseo. Se estableció además el porcentaje de pacientes respondedoras al tratamiento siendo definida respondedora aquella mujer cuya DMO postratamiento del segmen-

to esquelético en estudio presentó un valor igual o mayor a la determinación basal. Las variaciones sobre los marcadores de recambio óseo fueron considerados como información adicional. La seguridad de la medicación fue evaluada mediante el registro de los eventos adversos (clínicos y bioquímicos) presentados durante el tiempo de observación.

## Análisis estadístico

Las variaciones en la DMO, durante el control postratamiento se ajustaron a los 12 meses, según la ecuación de la recta, para homogeneizar las muestras. Las variables bioquímicas fueron estimadas al inicio o durante el tratamiento, por lo que en cada grupo se analizaron por regresión polinomial o lineal según la distribución de los datos. Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student, para grupos apareados o independientes, o ANOVA si se evaluaron más de 2 grupos a la vez. Los datos fueron analizados mediante el programa computarizado Statistica Windows (StatSoft Inc, Tulsa, USA). Las pruebas fueron consideradas para 2 colas y la significación estadística fue definida por  $p < 0,05$ .

## Resultados

Al momento de efectuar este análisis se consideraron evaluables 96 pacientes. La edad promedio de la población fue de 56,8 años y el tiempo promedio desde la menopausia fue de 11,6 años. Cuarenta y dos (43%) correspondieron al grupo II (alendronato 10 mg), en los grupos restantes el número de pacientes fue menor debido a que hubo un mayor incumplimiento relaciona-

do con la HTR y no se realizaron reemplazos. En la Tabla 1 se muestran las condiciones basales de cada grupo; cuyas diferencias no fueron estadísticamente significativas con respecto a la edad, tiempo de menopausia, DMO de columna lumbar y de cuello de fémur y los respectivos z-scores (indicador relacionado con el riesgo de fractura). Sólo al comparar las edades promedio de los grupos I y II se hallaron diferencias significativas ( $p < 0,01$ ), siendo algo más jóvenes las mujeres del grupo I. El tiempo de tratamiento fue significativamente más prolongado en los grupos II:  $15,3 \pm 4,5$  meses y IV:  $16,7$  meses, con respecto al grupo I que fue de  $12,6 \pm 3,5$  meses ( $p < 0,05$ ) mientras que en el III fue de  $14,3 \pm 5,3$  meses. No obstante, los resultados fueron ajustados a los 12 meses para todos los grupos.

La DMO de columna lumbar se incrementó con todos los esquemas terapéuticos en forma semejante, siendo las diferencias estadísticamente significativas con respecto al basal en todos los grupos ( $p < 0,01$ ). La Figura 1 muestra el porcentaje de variación promedio en relación al tiempo de tratamiento, considerando el basal como 0%. El corte a los 12 meses señala aumentos del 3,6%; 4,1%; 6,5% y 3,1% para los grupos I a IV, respectivamente; siendo el porcentaje de mujeres res-pondedoras para este segmento en cada grupo del 68,8%; 92%; 90% y 83%, respectivamente.

Asimismo, la DMO en cuello de fémur aumentó en los 4 grupos de tratamiento, si bien la variación porcentual al año no superó al coeficiente de variación del método de medición (DEXA). Las ganancias promedio fueron del 1,8%; 0,9%; 1,4%

TABLA 1.- Características basales de las mujeres posmenopáusicas incluidas en los 4 grupos terapéuticos. Las cifras indican el promedio  $\pm$  DE de cada grupo.

	Grupo I HTR (n:19)	Grupo II alendronato 10 mg (n:42)	Grupo III HTR + alendronato 10 mg, (n:15)	Grupo IV HTR + alendronato 5 mg, (n:20)
Edad (años)	54,2 $\pm$ 6,0	58,7 $\pm$ 6,0**	56,4 $\pm$ 8,3	55,5 $\pm$ 6,1
Menopausia (años)	10,8 $\pm$ 8,8	12,7 $\pm$ 7,2	13,7 $\pm$ 7,1	9,3 $\pm$ 5,5
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0,810 $\pm$ 0,138	0,793 $\pm$ 0,122	0,775 $\pm$ 0,077	0,785 $\pm$ 0,807
DMO lumbar (z-score)	-1,4 $\pm$ 1,5	-1,1 $\pm$ 1,0	-1,6 $\pm$ 0,9	-1,2 $\pm$ 1,1
DMO fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0,724 $\pm$ 0,138	0,671 $\pm$ 0,112	0,670 $\pm$ 0,077	0,696 $\pm$ 0,088
DMO fémur (z-score)	-0,9 $\pm$ 1,8	-0,9 $\pm$ 1,0	-1,1 $\pm$ 0,8	-0,9 $\pm$ 0,9

\*\* Significación estadística de la comparación con el grupo I  $p < 0,05$ .

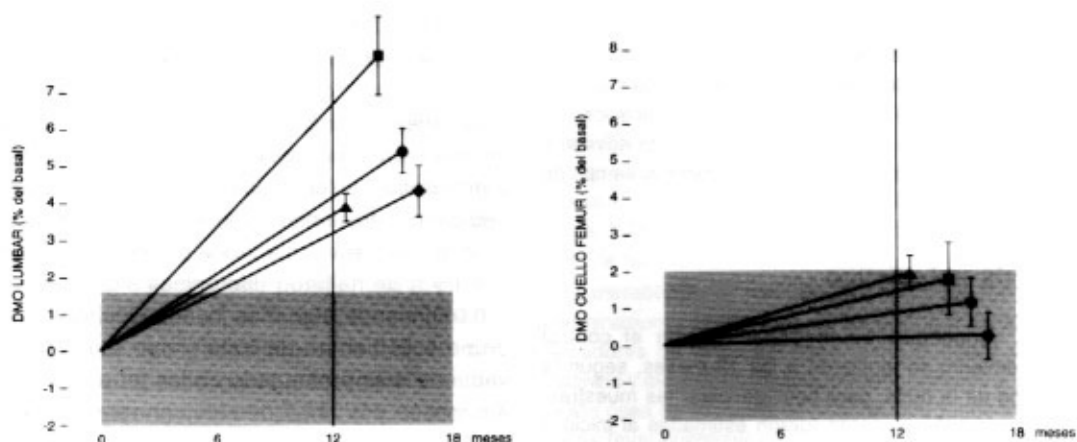


Fig. 1.- Ganancia porcentual promedio ( $\pm$ ES) de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello de fémur en mujeres posmenopáusicas tratadas con hormonoterapia de reemplazo ( $\blacktriangle$ ); alendronato 10 mg/día ( $\bullet$ ) y los esquemas combinados: HTR + alendronato 10 mg ( $\blacksquare$ ) y HTR + alendronato 5 mg ( $\blacklozenge$ ). La línea vertical señala la ganancia ajustada a los 12 meses de tratamiento. El área sombreada muestra la variación del método de medición. (\*)  $p < 0.05$  respecto del basal.

y 0,2%, respectivamente (Figura 1). Al comparar con los valores basales sólo se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo I ( $p < 0,05$ ) y las diferencias entre los grupos no fueron significativas. El porcentaje de respondedoras en este segmento para cada grupo fue de 58,8%; 60%; 62,5% y 45,5%, respectivamente.

La Tabla 2, muestra la evolución registrada por los marcadores de resorción y formación ósea calculada para el primer año de tratamiento, según las curvas de regresión polinomial. En los pacientes del grupo III ( $E_2$ -50 $\mu$ g + alendronato 10 mg) en quienes el estudio bioquímico fue posible, se observó una inhibición del metabolismo óseo mayor, en especial cuando se consideraron los marcadores más específicos del metabolismo esquelético, como la piridinolina urinaria y la osteocalcina. En este grupo, la actividad resorptiva evidenció una inhibición promedio del 38% con respecto a la basal desde los 2 meses de iniciado el tratamiento y de manera persistente hasta el final, de acuerdo con las curvas de regresión de los valores de piridinolina urinaria. Los niveles de osteocalcina sérica decrecieron al 60% de los valores basales aproximadamente a partir del 5<sup>o</sup> mes, manteniéndose hasta el final del primer año. Con los otros esquemas terapéuticos se presentaron resultados menos efectivos y más fluctuantes en el tiempo (los datos intermedios no se muestran en la Tabla 2). No se reportan los resultados del grupo I de este tipo de marcado-

res dado que el número estudiado de pacientes al momento del corte fue insuficiente.

Los marcadores menos específicos como la fosfatasa alcalina total y el índice calcio/creatinina urinario, mostraron asimismo una tendencia global hacia la inhibición metabólica ósea en relación con el tiempo de tratamiento.

La calcemia se mantuvo dentro de la normalidad, con una ligera tendencia promedio a aumentar, entre el 3% y 4% con la combinación de HTR y alendronato y descendió en 1,7% con la monoterapia con alendronato. Este último efecto ha sido verificado con otros bisfosfonatos y la terapia combinada<sup>9</sup>, pero la repercusión a largo plazo con la combinación aquí estudiada no se conoce. Las variaciones de la calcemia, con tendencia a la disminución, se correspondieron con el de los niveles de PTH que progresivamente aumentaron hasta en el 50,7%; 63,4% y 38,6% de los valores basales promedio, respectivamente en los 3 grupos que recibieron alendronato. No obstante ello, ningún paciente presentó hiperparatiroidismo secundario. La fosfatemia promedio tendió a disminuir. En general, los hallazgos en estas variables del metabolismo fosfo-cálcico no se consideraron de importancia clínica.

El colesterol total medio varió mínimamente en todos los grupos, desde -3,5% en el Grupo IV a 1,4% en el grupo II, la fracción HDL media tendió a disminuir y los triglicéridos totales a aumentar (datos no mostrados).

TABLA 2.— Variación media ( $\pm$ DE) y diferencia porcentual media (d%) estimada al año (post) de los marcadores bioquímicos de resorción (índice calcio/creatinina y piridinolina) y de formación ósea (fosfatasa alcalina y osteocalcina), en mujeres posmenopáusicas tratadas con hormonoterapia de reemplazo (I); alendronato 10 mg/día (II); los esquemas combinados: HTR + alendronato 10 mg (III) y HTR + alendronato 5 mg (IV). En VNS se indica el límite normal superior y las unidades

Grupo	Formación				Resorción			
	Fosfatasa Alcalina VNS: 240 UI		Osteocalcina VNS: 10 mg/ml		Calcio/Creatinina VNS: 0,12		Piridinolinas VNS: 36 mM/mlCreat	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
I	181,3 $\pm$ 78,8	149,0 $\pm$ 23,7	DI	DI	0,12 $\pm$ 0,11	0,12 $\pm$ 0,11	DI	DI
n: 5								
d %		-7,5				0,6		
II	152,3 $\pm$ 48,5	130,8 $\pm$ 30,4	10,4 $\pm$ 3,5	6,8 $\pm$ 2,0	0,14 $\pm$ 0,08	0,11 $\pm$ 0,07	42,4 $\pm$ 26,7	32,1 $\pm$ 13,8
n: 25								
d %		-8,3		-30,7*		-1,4		3,9
III	179,8 $\pm$ 88,3	88,2 $\pm$ 49,4	7,5 $\pm$ 2,5	5,3 $\pm$ 1,3	0,19 $\pm$ 0,11	0,18 $\pm$ 0,26	28,3 $\pm$ 12,2	18,5 $\pm$ 9,3
n: 11								
d %		-42,5*		-22,2*		-0,8		-31,4*
IV	151,9 $\pm$ 69,8	125,8 $\pm$ 50,8	8,2 $\pm$ 2,2	6,6 $\pm$ 3,7	0,17 $\pm$ 0,08	0,11 $\pm$ 0,07	33,9 $\pm$ 11,1	27,9 $\pm$ 9,2
n: 15								
d %		-5,3		-23,2*		-25,7*		-13,3

\*  $p < 0,05$ , comparando pre vs post; DI: datos insuficientes

## Discusión

Entre los múltiples interrogantes sobre el tratamiento más efectivo para preservar la masa ósea durante la posmenopausia surge el de la racionalidad de combinar medicaciones como la hormonoterapia de reemplazo con un bisfosfonato como el alendronato, para alcanzar un efecto aditivo sobre la inhibición de la resorción ósea. Si bien los bisfosfonatos y los estrógenos inhiben la frecuencia de activación del metabolismo óseo siendo el efector final el osteoclasto, el mecanismo íntimo de acción de cada uno de ellos es sustancialmente diferente. Los estrógenos actúan ligándose a receptores en los osteoblastos modulando la síntesis de factores que actúan sobre los osteoclastos inhibiendo su maduración y la actividad osteoclástica<sup>10</sup>. Por el contrario, el alendronato se concentra principalmente en los sitios de resorción ósea, en la interfase entre el borde activo de los osteoclastos y la fase mineral de ma-

nera de impedir el reconocimiento de esta última por estas células. Como consecuencia se evita su actividad fagocitaria y resortiva<sup>11, 12</sup>. Teniendo en cuenta estas diferencias, se planteó la posibilidad de obtener una respuesta farmacológica más completa mediante la asociación de ambos tipos de medicación. Un estudio que apoya nuestra hipótesis de trabajo es el conducido por Wimalawansa S. y col. en el que se observó un efecto aditivo sobre la densidad mineral ósea de vértebras lumbares y fémur proximal combinando ciclos de etidronato con estradiol percutáneo y un progestágeno<sup>7</sup>.

Los resultados preliminares de nuestro estudio no permitieron comprobar un efecto aditivo significativo con la asociación de ambos tipos de medicaciones. En principio, con todos los esquemas indicados en este estudio se ha evidenciado inhibición del recambio óseo y aumento o al menos persistencia de la DMO en relación a la basal en el primer año de tratamiento continuo,

según lo indicaron los cambios en los marcadores bioquímicos y en las evaluaciones densitométricas.

Con alendronato se evidenció, al menos en columna lumbar, una tendencia a mayor cantidad de mujeres respondedoras que con la hormonoterapia de reemplazo. Sin embargo, el grupo que recibió estrógenos en asociación con 10 mg diarios de alendronato presentó una inhibición en la resorción ósea más constante (alrededor del 40% del estado basal), durante el período de observación. En cuanto a la ganancia de masa ósea, este mismo grupo demostró los mayores porcentajes en columna lumbar (alrededor del 6,5% al año) y una cantidad de pacientes respondedores satisfactoria para ambos segmentos esqueléticos; 90% al año en columna lumbar y 62,5% al año en cuello de fémur. Estas cifras sugieren que con el esquema utilizado en el grupo III existe la posibilidad de obtener mejores resultados en el largo plazo. Quizás el esquema de dosis bajas de alendronato (5 mg) y estrógenos (Grupo IV), por seguridad y por costos, sea beneficioso para algunas mujeres respondedoras a esta asociación cuando se dispone del seguimiento temprano con marcadores bioquímicos. Incluso en este grupo, las perspectivas fueron positivas dado que no se evidenció hipercatabolismo óseo ni se produjo pérdida de masa ósea en un porcentaje aceptable de pacientes.

Aún queda por dilucidar si las terapias anti-resortivas óseas modifican *in vivo* la resistencia del hueso a la fractura, tal como se ha demostrado con técnicas experimentales<sup>13,14, 15</sup> y si existe correspondencia entre la ganancia de masa ósea (cantidad de hueso) y la inhibición del metabolismo óseo, aspectos ligados al deterioro estructural (calidad de hueso) que favorecen la ocurrencia de fracturas. Tanto los estrógenos como el alendronato parecen modificar positivamente estos factores justificando su uso combinado temprano en *pro* de un beneficio potencial por efectos aditivos. Por otra parte, se ha comprobado que los estrógenos disminuyen el riesgo de fractura en las mujeres que los reciben luego de la menopausia. Asimismo, los resultados de un estudio reciente indican una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales entre las mujeres posmenopáusicas tratadas con alendronato versus los controles no tratados<sup>16</sup>.

Un comentario final merece la evolución de las variables del metabolismo lipídico parcialmente estudiadas en las pacientes incluidas. Debido a la falta de homogeneidad de las condiciones basales entre los grupos y a la diversidad de variaciones individuales posteriores, no fue posible obtener conclusiones al respecto. En todos los grupos se detectaron mujeres con tendencia a aumentar los niveles plasmáticos de lípidos, colesterol y/o triglicéridos y a disminuir la fracción HDL, siendo éste un efecto colateral posiblemente desfavorable desde el punto de vista del riesgo de morbilidad cardiovascular. Estos datos resultan paradójicos ya que la terapia hormonal de reemplazo tiende a disminuir ese riesgo y por otra parte los bisfosfonatos no interactúan con el metabolismo de los lípidos. Queda por establecer la relación de este efecto con el progestágeno y con las modificaciones dietéticas recomendadas en todos los grupos en beneficio de un mayor consumo de calcio (principalmente lácteos) que pudo estar asociado a un aporte mayor o desordenado de lípidos.

## Conclusiones

El alendronato y la hormonoterapia de reemplazo (E<sub>2</sub>/progestágeno) administrados solos o asociados han demostrado detener la pérdida de masa ósea en una cantidad apreciable de pacientes, determinando ganancia de masa ósea en columna lumbar en el corto plazo. No obstante, los efectos sobre el hueso fueron comparativamente mayores con la combinación de alendronato 10 mg y la hormonoterapia de reemplazo, indicando el beneficio potencial de este esquema en el largo plazo.

**Agradecimientos:** Agradecemos la colaboración de Emilio J.A. Roldán por el análisis estadístico de los datos y de Marcelo Alt (Diagnos Med, Buenos Aires) por la provisión de los kits diagnósticos de Metra Biosystems (Pyrilinks™ y NovoCalcin™), Mountain View, USA. Este trabajo fue parcialmente presentado en la VI World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Buenos Aires, Agosto de 1996. Esta investigación es parcialmente subsidiada por Elisium SA, Buenos Aires.

## Summary

*Effects on bone mass of oral alendronate, hormone replacement therapy and combined regimens in post-menopausal women. Report on the short term effects from a comparative study*

The results of a prospective study that compared the short term effects on skeletal bone of oral alendronate, transdermal hormone replacement therapy (HRT) and two combined regimens with both medications are reported. Ninety six postmenopausal women with osteopenia (WHO classification) in lumbar spine or femoral neck measured by DEXA (table 1) were included in 4 therapeutic groups: Group I (n:19): 17 $\beta$ -Estradiol 50  $\mu$ g daily transdermally/medroxyprogesterone 2,5 mg orally per day; Group II (n:42): alendronate 10 mg/day orally; Group III (n:15): HRT + alendronate 10 mg/day and Group IV (n:20): HTR + alendronate 5mg/day. After 12 month treatment, lumbar bone mineral density (BMD) significantly increased to 3,6%; 4,1%; 6,5% y 3,1% in group I to IV, respectively ( $p < 0,01$ ; figure 1). Differences among groups do not reached statistical significance. The percentage of responders to medication in each group was of 68,8%; 92%; 90% y 83%, respectively. Bone mineral density in femoral neck (FN) increased with all regimens, though mean values did not surpass method variation coefficient. Differences from baseline were statistically significant in group I ( $p < 0,05$ ). The percentage of responders in this region was 58,8%; 60%; 62,5% y 45,5%, respectively. Biochemical bone markers (table 2), especially urinary pyridinoline and serum osteocalcin, showed a trend in bone metabolism inhibition that was more sustained in group III, as show mainly by the bone markers pyridinolines and osteocalcin.

It is concluded that either single therapy with alendronate or estrogen or their combination halted bone loss in most patients leading to bone mass gain mainly in lumbar spine in the short term. However, bone effects with hormone replacement therapy in association with alendronate 10 mg were comparatively major, indicating the potential benefits of this regimen in the long term.

## Bibliografía

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.

2. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Int Med* 1995; 122: 9-16.
3. Sagraves R. Estrogen therapy for postmenopausal symptoms and prevention of osteoporosis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (sup): 2S-10S.
4. Garton M, Reid D, Rennie E. The climacteric, osteoporosis and hormone replacement; views of women aged 45-49. *Maturitas* 1995; 21: 7-15.
5. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 141-50.
6. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
7. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995; 99: 36-42.
8. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Ginebra, 1994.
9. Majeska RJ, Ryaby JT, Einhorn TA. Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A: 713-21.
10. Roldán EJA, Kerzberg EM, Castelli A, Pérez Lloret A. Efecto de bajas dosis de pamidronato (APD) oral sobre la calcemia de pacientes osteopóricas u osteoporóticas. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 133-7.
11. Fleisch, H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. NY: Parthenon Publishing Group Ltd., Carnforth, 1995.
12. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, et al. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 641-9.
13. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A. Biomechanical effects of the full range of useful doses of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD) on femur diaphysis and cortical bone tissue in rats. *Bone Miner* 1990; 11: 111-22.
14. Cointry GR, Mondelo N, Zanchetta JR, Montuori E, Ferretti JL. Intravenous olpadronate restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study. *Bone* 1995; 17 (supl): 373S-378S.
15. Guy JA, Shea M, Peter C. Continuous alendronate treatment throughout growth, maturation, and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 283-8.
16. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.