Saegre Vol XIV - Nº1_2007 05/09/07 3:26 PM Page 3

Actualización

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL: SU RELACIÓN CON LA MASA ÓSEA

Prof. Dra. Zulema Man, Dra. María Susana Moggia, Dra. María Silvia Larroudé

Centro TIEMPO, Buenos Aires - ARGENTINA, E mail: investigación@centrotiempo.com.ar

La anticoncepción hormonal es ampliamente utilizada por su alta efectividad. También se han descripto importantes beneficios no anticonceptivos que amplían el espectro de prescripción, sin embargo, su repercusión a nivel de la masa ósea es un punto controversial.

La información disponible sobre su acción en la densidad mineral ósea (DMO) en los distintos grupos etáreos, particularmente en los más jóvenes, y su impacto a nivel del riesgo de fractura en su vida futura es inconsistente y muchas veces contradictoria.

La medición de la DMO es el método más empleado para valorar la masa ósea y predecir el riesgo de fractura, pero la exactitud o precisión de dicho método puede ser influenciado por distintos factores, entre ellos los cambios en la composición corporal (masa magra y masa grasa).

El riesgo de fractura está determinado por muchos factores y la DMO es sólo uno de ellos. Esta relación ha sido estudiada en mujeres postmenopáusicas, en las cuales, por cada disminución de un desvío estándar en la DMO, se observa un incremento del riesgo de fractura de 1,5 veces (1).

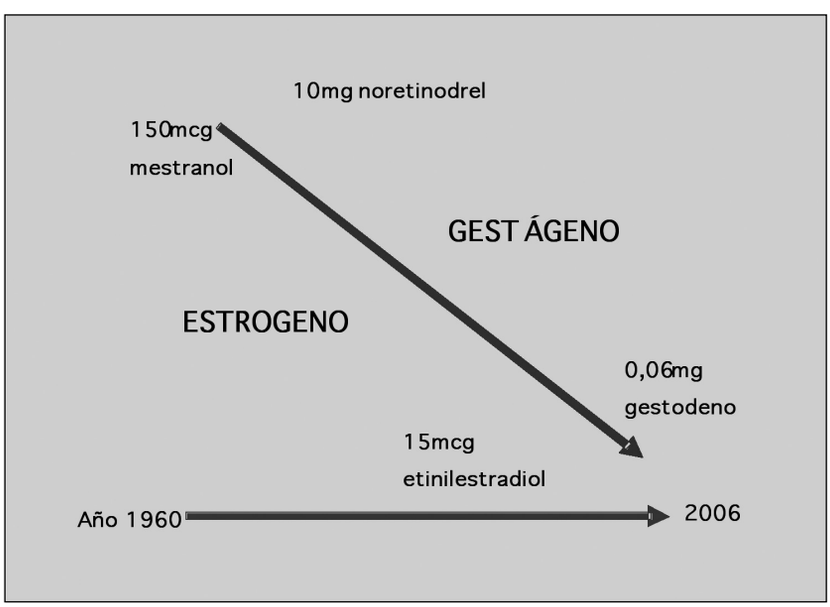
Anticoncepción

Las hormonas sexuales juegan un rol en el metabolismo óseo a través de la vida por mecanismos no completamente entendidos.

La acción primaria de los estrógenos es inhibir la resorción ósea, importante proceso en el ciclo del remodelado óseo, donde el hueso es removido y reemplazado por hueso nuevo. Básicamente actúa en forma directa sobre las células óseas, a través de receptores en osteoblastos y osteoclastos, modulando la remodelación ósea e, indirectamente, actuando sobre los sistemas que regulan el metabolismo del calcio y el fósforo.

La progesterona activa los osteoblastos y los andrógenos determinan el tamaño óseo. Su acción seguramente está mediada por su transformación a estrógenos a nivel óseo (2).

La anticoncepción hormonal ha sido usada mundialmente desde 1960. La píldora creada por John Rock y Gregory Pincus, contenía 9,85 mg de noretinodrel y 150 ug de mestranol, dosis mucho más elevadas que las utilizadas en la actualidad (3).



Existen diferentes vías de administración de anticoncepción hormonal: métodos orales, transdérmicos, inyectables solos o combinados, anillos vaginales e implantes.

Nos referiremos al efecto que produce su uso a nivel de la DMO.

Debemos considerar las definiciones que han sido utilizadas en epidemiología en las diferentes publicaciones de anticonceptivos orales (ACO) para poder sacar conclusiones, ya que las dosis y los gestágenos empleados se han ido modificando a través del tiempo. Se considera: (3,4,5)

Anticonceptivos Orales de Bajas dosis a:
Productos que contienen menos de 50 μg de etinilestradiol (EE).

Anticonceptivos Orales de Ultrabaja dosis a:
Productos que contienen dosis menores de 20 μg de etinilestradiol.

Anticonceptivos Orales de Primera Generación a :
Productos que contienen 50 μg o más de etinilestradiol.

Anticonceptivos Orales de Segunda Generación a:
Productos que contienen levonorgestrel, norgestimato y otros miembros de la familia de la noretisterona con 30 o 35 μg de etinilestradiol.

Anticonceptivos Orales de Tercera Generación a:
Productos que contienen desogestrel o gestodeno con 20 o 30 μg de etinilestradiol.

Anticonceptivos Orales de Cuarta Generación a:
Productos que contienen drospirenona.

La mayoría de las publicaciones que relacionan la anticoncepción hormonal con la masa ósea se refiere a las formulaciones orales. Existen datos escasos o inexistentes sobre inyectables combinados, anillos vaginales o parches. (3,4,5)

MASA ÓSEA

El esqueleto cumple múltiples funciones tales como soporte, mecánica, protección de órganos nobles, y metabólicas. Es reservorio del calcio y produce las células sanguíneas.

Existen aproximadamente 206 huesos.

Todo el esqueleto tarda en remodelarse entre 7 y 10 años, y lo hace en forma permanente.

El mantenimiento de la salud ósea es, sin duda, uno de los grandes desafíos de la vida moderna. La obtención de una adecuada masa ósea en las primeras etapas de la vida es la que previene la enfermedad esquelética más frecuente del adulto.

La regulación ósea se realiza en forma endocrina: a través de una serie de hormonas PTH, PTH rp, 1-25 $(OH)_2$ Vitamina D3, Calcitonina, GH, IGF1, T3, T4, Insulina, etc. En forma parácrina: interleuquinas 1, 3, 6 y 11, TNF alfa, CSF, GM-CSF, PDGF, etc. Y en forma autócrina, determinando la muerte celular programada.

El hueso maduro puede ser clasificado en dos tipos: hueso cortical o compacto y hueso trabecular o esponjoso.

El hueso cortical se encuentra en las partes externas de los huesos y está rodeando al hueso trabecular. Constituye el 70-80% del esqueleto humano.

El hueso trabecular se encuentra en las vértebras, pelvis y otros huesos planos, y es metabólicamente más activo que el hueso cortical.

El hueso es un tejido celular altamente vascularizado. El flujo sanguíneo óseo se ha estimado en 200-400 ml/minuto.

Durante la vida, el calcio y los demás minerales del hueso se encuentran en constante recambio. Durante la infancia, el calcio óseo se recambia en un 100% cada año y en la etapa adulta en un 18%.

Las células que intervienen en los procesos de formación de tejido se denominan «osteoblastos», mientras que las encargadas de la resorción y eliminación de tejido óseo son los denominados «osteoclastos».

Los huesos son órganos vivos en constante recambio, por lo que el organismo se encuentra en continuo proceso de formación y resorción (2) y mineralización ósea.

Durante las etapas de crecimiento y desarrollo como la niñez y la adolescencia, el esqueleto aumenta de tamaño; este proceso se denomina «modelamiento óseo», es típico que concluya hacia los 16 a 18 años de edad en las niñas y 18 a 20 años en los varones. Es así que se genera crecimiento y ganancia de hueso. El pico de la masa ósea, que es el máximo nivel alcanzado como resultado de un crecimiento normal, varía en las distintas regiones esqueléticas. Mientras que a nivel de los cuerpos vertebrales se alcanza alrededor de los 20 años, en el hueso cortical ocurre aproximadamente 10 años más tarde. La obtención de un óptimo pico de masa ósea durante la adolescencia es **crítica** pues determina, junto con la tasa de pérdida ósea del adulto, la resistencia o susceptibilidad a futuras fracturas. Si bien varios son los factores determinantes del pico de masa ósea, no se conoce plenamente su contribución e interacción durante la etapa de crecimiento

En la adquisición de la masa ósea influyen diversos factores comunes como la genética, la carga mecánica sobre el esqueleto (actividad física), la nutrición y los factores hormonales, especialmente las hormonas sexuales, pero su importancia relativa en cada proceso es diferente.

La adquisición del pico de masa ósea en la infancia y adolescencia, está determinada genéticamente en un 70 a 80% (no modificable), y alrededor de un 30% se debe a factores ambientales, en su mayoría modificables.

Entre los determinantes modificables del pico máximo de masa ósea se encuentran:

Factores nutricionales: asegurar un adecuado aporte de calcio, vitamina D y proteínas.

Factores hormonales: corregir oportunamente las carencias estrogénicas a cualquier edad, el exceso de hormonas tiroideas y corticoideas.

Estilos de vida saludables: realizar ejercicio rutinario y evitar el fumar y el alcohol.

En la pérdida postmenopáusica de masa ósea, el hipoestrogenismo es el condicionante principal. Figura N° 1

La evolución de la masa ósea en el período peripuberal es paralela en ambos sexos. La masa ósea máxima se alcanza en un 90% al final de la adolescencia (50% pre-pubertad y 40% adolescencia), y el 10% restante durante la década siguiente. Posteriormente se alcanza una meseta. Los hombres tienen una masa ósea mayor.

Después de los 40 años, la masa ósea disminuye por el proceso de envejecimiento en forma similar en ambos sexos, pero en las mujeres la curva tiene una pendiente más pronunciada debido a la importante pérdida atribuible a la menopausia.

La pérdida postmenopáusica tiene magnitud variable de acuerdo a condiciones genéticas y ambientales, y es más pronunciada en un subgrupo de mujeres denominadas "perdedoras rápidas".

Luego del período de pérdida postmenopáusica, que dura alrededor de 10 años, las curvas en ambos sexos se hacen paralelas, evidenciándose aún más la menor masa ósea de las mujeres. (2,6,7,8,9,10,11)

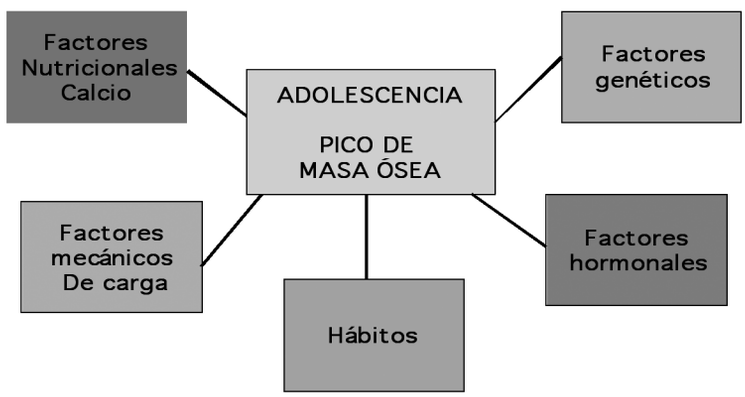
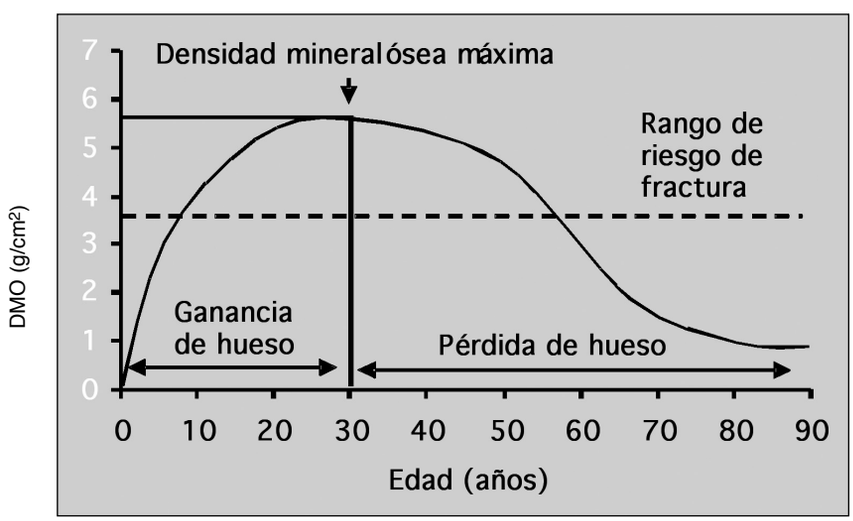


Figura N° 1: Determinantes del pico de masa ósea en la adolescencia



Evolución de la masa ósea: La Masa Ósea Máxima (MOM) se alcanza alrededor de los 30 años de edad.

Cerca de los 40 años la cantidad de hueso comienza a disminuir gradualmente, la pérdida se mantiene año a año durante la vida adulta. La pérdida ósea perimenopáusica ocurre a tasas que son las más altas a lo largo de la vida: 1,5 a 2,5 % anual, comenzando 5 años antes de la menopausia, declinando luego de los 10 años de instalada la misma.

Por lo tanto, cualquier agente que tenga acción a nivel del metabolismo óseo, como en este caso la anticoncepción hormonal, tendrá una mayor repercusión si actúa en el período prepuberal y adolescencia.

¿COMO MIDO LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)?

El método universalmente aceptado y según las pautas de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) publicadas en enero de 2004, es la DMO medida por el método de doble haz de Rayos X o DXA. La indicación de tratamiento en osteoporosis postmenopaúsica debe basarse en la DMO realizada en un equipo de Tabla: que puede medir Columna Lumbar Antero Posterior (CLAP), Cuerpo Entero, Composición Corporal y Cadera (cuello femoral, trocánter y fémur completo), que es considerado el gold estándar. Pero también existen equipos Periféricos: incluyen equipos con sistema DXA**:** antebrazo y calcáneo y por ultrasonido (US): antebrazo, tibia y dedos; todos estos equipos se consideran de tamizaje o screening.

Aunque los huesos están constituidos de igual forma en todo el esqueleto, por la función a la que están sometidos, existen sitios donde hay predominantemente hueso cortical o trabecular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la utilidad del T-score basándose en un informe epidemiológico de mujeres blancas posmenopáusicas. Debido al creciente uso de la Densitometría ósea, la ISCD ha definido la aplicación de las mediciones de densidad ósea en otros grupos etáreos: hombres, mujeres premenopáusicas y niños, que detallamos a continuación: (12)

Diagnóstico de Osteoporosis en Mujeres Premenopáusicas:

La clasificación WHO no debería ser aplicada a mujeres sanas premenopáusicas. El Z-score debería ser utilizado en lugar del T-score. Osteoporosis debe ser diagnosticada si hay una DMO baja con causas secundarias (ej.: terapia con glucocorticoides, hipogonadismo o hiperparatiroidismo) o con riesgo de fractura. El diagnóstico de osteoporosis en mujeres premenopáusicas no debería hacerse basado solamente en el criterio densitométrico.

Diagnóstico de Osteoporosis en menores de 20 años femeninos o masculinos.

La clasificación WHO no debería ser aplicada en niños.

El T-score no debería utilizarse, en su lugar se empleará el Z-score.

El diagnóstico de osteoporosis en niños no debería hacerse basado solamente en el criterio densitométrico.

Términos tales como baja densidad ósea para la edad cronológica debería ser utilizada si el Z-score es menor de –2.0.

El Z-score debería ser interpretado con la mejor base de datos pediátrica disponible de compatibilidad de edades.

Columna y cuerpo total son las regiones preferidas para las mediciones. El valor de la DMO para la predicción de fracturas en niños aún no ha sido determinado. (11,12)

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y MASA ÓSEA

Numerosos estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre el uso de ACO y DMO, cuyos resultados han sido muy contradictorios, ya que dichos estudios no han considerado dosis y formulaciones utilizadas de estrógenos, ni el tipo de gestágeno.

La metodología empleada para cuantificar la masa ósea no siempre utiliza equipos DEXA para valorar la masa ósea, y la región seleccionada no

TRABECULAR (20% del esqueleto)	**CORTICAL(80% del esqueleto)**
Columna Lumbar Anteroposterior (CLAP)	Cuello Femoral
Trocánter	Antebrazo
Calcáneo	

Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

siempre corresponde al hueso metabólicamente más activo.

No debemos olvidar que la mayoría de los estudios con diseños prospectivos no superan un tamaño de muestra de 100 pacientes.

La anticoncepción hormonal, y específicamente los ACO, han sido propuestos como un método para prevenir o incluso tratar la osteoporosis, pero estas drogas no cumplen con las pautas que debe reunir un fármaco para dicho propósito. (4)

¿Que planteamientos han surgido sobre la DMO y anticoncepción?

1. Riesgo de fracturas en mujeres usuarias de ACO en todas las edades.

2. Cambios producidos en la DMO por el uso de ACO en mujeres menores de 22, adultas jóvenes en edad fértil mayores de 22 años, y en las perimenopáusicas. Existen diferencias en la DMO entre las usuarias y las no usuarias de ACO?

3. Cambios producidos en los marcadores óseos por el uso de ACO.

1. RIESGO DE FRACTURA Y ANTICONCEPCIÓN

Las investigaciones sobre el riesgo de fractura en usuarias de ACO, han arrojado resultados variables y marcadamente inconsistentes por las características antes mencionadas de dichos estudios. En la literatura figuran algunos estudios de los cuales mencionaremos los más significativos:

Referencia	Diseño	Formulación ACO	Resultado
Cooper C. et al. 1993 (13)	Cohorte. 284882 usuarias de ACO versus 197201 no usuarias	No especificada	Las usuarias tuvieron más fracturas que las no usuarias. (RR=1,2, 95% IC 1.08-1.34) El porcentaje de fractura ajustado por tabaquismo, edad, clase social y paridad, en mujeres mayores o iguales de 50 años, usuarias de ACO después de los 35 años fue similar a las no usuarias
Tuppurainen M. et al. 1994. (14)	Cross- seccional. 933 usuarias de ACO y 2283 no usuarias.	Píldoras con dosis menores o iguales de 50 μg EE	La prevalencia de fracturas no difirió entre usuarias y no usuarias
Johansson C. et al. 1996. (15)	Cross seccional. 1489 usuarias de ACO y 1723 no usuarias. Edad media 51,2 años.	No especificado	La prevalencia de fracturas repetidas fue significativamente más baja para las usuarias de ACO.
O´Neill T.W. et al. 1997.(16)	Cross seccional. 879 deformidades vertebrales (83 con ACO), 6621 sin deformidad vertebral (1242 usuarias). Edad 50-79 años.	No especificado	Las usuarias tuvieron 24% menos posibilidad de tener deformidad vertebral que las no usuarias.
La Vecchia C. et al. 1999. (17)	Caso control. 279 usuarias versus 1861 controles. Edad: 25-74 años versus 29-74 años respectivamente.	No especificado	Las usuarias tuvieron igual probabilidad de tener fractura de cadera que las no usuarias
Michaelsson K. et al. 2001. (18)	Caso control. Edad 50-81 años	Bajas dosis o altas dosis	El 25% de las usuarias tuvieron menos fractura de caderas que las no usuarias. Las usuarias de altas dosis tuvieron un efecto protector.
Barad D. et al. 2005. (19)	Cohorte prospectivo. 4674 fracturas. 47922 usuarias versus 33025 no usuarias. Mujeres posmenopáusicas 50-79 años.	No especificado	Las usuarias por más de 5 años no tuvieron incremento, comparado con las no usuarias.

REFLEXIÓN:

La evidencia sobre el uso de ACO y riesgo de fractura es marcadamente inconsistente.

2. DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y ANTICONCEPCIÓN.

Para referirnos a la densidad mineral ósea y anticoncepción dividiremos a las mujeres en 3 grupos etáreos:

• Mujeres jóvenes: desde la menarca hasta los 22 años.
• Mujeres adultas jóvenes en edad fértil mayores de 22 años.
• Mujeres perimenopáusicas. (4)

Mujeres jóvenes:

Polatti F. y col. en 1995, estudiaron 200 mujeres de edades comprendidas entre 19 y 22 años que utilizaron 20 µg de etinilestradiol + 150 µg de desorgestrel. Sólo 76 usuarias de 20 de etinilestradiol + 150 µg de desogestrel y 71 no usuarias de ACO, completaron los 5 años de seguimiento. Se las evaluó en forma basal y anualmente hasta completar 5 años. Hubo un porcentaje de cambio del + 7.8 entre las no usuarias de ACO en la DMO de CLAP, no registrándose ese aumento entre las usuarias. No hubo cambios significativos en los niveles de hidroxiprolina/creatinina urinaria que se utilizó como marcador de resorción ósea. Este estudio no controló las múltiples variables que afectan la DMO. (20)

Lloyd T. y col. en el 2000, realizaron un estudio observacional, controlado, longitudinal a 8 años en un Centro de Investigación Clínico Académico, en el cual evaluaron 62 mujeres de 12 a 20 años que utilizaron ACO, con un uso promedio de 22 meses (no especifica formulaciones), y 34 que nunca habían utilizado ACO. Fueron variables controladas la actividad física y la edad de menarca. Los resultados mostraron que a los 20 años de edad no había diferencias significativas en la composición corporal, DMO corporal total y de fémur en ambos grupos evaluados por DXA. (21)

En el 2004, Bárbara Cromer evaluó por DXA, la DMO de CLAP y el fémur completo en 370 adolescentes de 12 a 18 años. La DMO descendió más significativamente en CLAP (-1,4%) que en cuello femoral (-2,2 %) con el uso de DMPA. Con el uso de 20 µg etinilestradiol + 100 µg levonorgestrel, la DMO de CLAP incrementó un 2,3%, mientras que en cuello femoral incrementó 0,3 %. En las que no fueron usuarias de contracepción hormonal la DMO incrementó tanto en CLAP un 3,8%, como en cuello femoral en un 2,3%. Es decir, en este grupo de adolescentes, el uso de 20µg etinilestradiol produjo un incremento menor de la masa ósea, como se encuentra en las deficitarias de estrógenos, en relación al grupo de no usuarias de anticoncepción hormonal que logró un mayor incremento de la DMO en ambas regiones luego de un año de seguimiento. (22)

Cromer B., en 2004, estudia 165 usuarias de ACO de 20 µg de EE y 100 µg de levonorgestrel, y 53 usuarias de DMPA.

Se evaluó la DMO por DXA en columna lumbar y cuello femoral, observándose un incremento en las usuarias de ACO desde el basal, que es más pronunciado en las no usuarias, y una disminución mayor en las usuarias de DMPA. (23)

Lara Torre y col. en el 2004, en un estudio cohorte de 71 mujeres que iniciaron ACO, (no especifica formulaciones) y 50 usuarias de DMPA, midieron DMO en columna lumbar por DXA. Aunque las usuarias de ACO perdieron el 1% de masa ósea y las no usuarias ganaron el 6% desde el basal, estas diferencias fueron no significativas.

Las usuarias de ACO tienen más alta densidad que las usuarias de DMPA, pero este hallazgo fue significativo solo desde los 12 hasta 18 meses de seguimiento. (24).

Hewitt y Cromer, en una revisión de la literatura de la última década en relación a la DMO y la anticoncepción hormonal, específicamente la DMPA y los ACO, sugieren un impacto adverso de la DMPA y de las dosis de 20µg del etinilestradiol de los ACO, sobre la DMO de las mujeres jóvenes. La adquisición del pico de masa ósea, particularmente en adolescentes, se ve disminuido en las que utilizan estos tipos de ACO. De éste metaanálisis surgen algunas especulaciones interesantes al momento de considerar lo que debe prescribirse para evitar el déficit en la ganancia ósea, en mujeres jóvenes que necesitan ACO. La probabilidad de recuperación de la DMO es parcial después del cese del método anticonceptivo. Establecer el costo/beneficio verdadero (necesidad y ventaja) de anticonceptivos eficaces y atractivos en esta edad y la factibilidad de incrementar la dosificación del estrógeno en los ACO sería un interesante desafío. (25)

Mujeres adultas jóvenes en edad fértil mayores de 22 años.

Petiti D. y col. en el año 2000, midieron DMO de antebrazo a 1563 mujeres de 30 a 34 años, usuarias durante 24 meses de ACO, DMPA e Implantes de Levonorgestrel. A nivel del cúbito medio se mantuvo la masa ósea con los tres tipos de medicación; en cambio en el radio distal las usuarias de DMPA disminuyeron ligeramente los valores del contenido mineral. El porcentaje de cambio no superó en ninguno de los grupos un desvío standard. (26)

Prior J. C. y col, en un estudio canadiense multicéntrico realizado en el 2001, buscaron establecer la

Saegre Vol XIV - Nº1_2007 05/09/07 3:26 PM Page 9

relación entre el uso de ACO y la DMO en 524 mujeres, con una edad media de 36,3 ± 5,9 años, provenientes de 9 centros (muestra nacional de mujeres con un rango de edades de 25 a 45 años). Eran mujeres premenopáusicas, habiendo sido siempre usuarias de ACO (n = 454) o no habiendo sido usuarias de ACO (n= 70). La edad media de comienzo de utilización de los ACO era 19,8 ± 3,5 años y la duración del uso era de 6,8 ± 4,8 años. Las mujeres que habían utilizado siempre y las que nunca habían utilizado ACO, no mostraron diferencia significativa en la edad de la menarca, nivel de educación, paridad, ingesta de calcio, ejercicio, índice de masa corporal (IMC), ni en el antecedente de ciclos irregulares o amenorrea. Las usuarias de ACO registraban un mayor uso de alcohol y de tabaco y de medicaciones indicadas para tener que normalizar, si los hubiera, los ciclos menstruales irregulares. Los valores de DMO en CLAP fueron más bajos en las usuarias de ACO (1.03 gr/cm2 (SD 0.12) vs. 1.07 gr/cm2 (SD0.12) CI95% -0.07 a -0.001). La DMO no estuvo relacionada con la duración del uso de ACO ni con la edad de comienzo de su uso. (27)

Cobb K. L. y col. en el año 2002, en el estudio CARDIA (Coronary risk development in young adults), un estudio que evaluó el riesgo de la enfermedad coronaria en los adultos jóvenes, determinó la acción de los ACO a nivel de la DMO en mujeres jóvenes.

Se estudiaron en forma transversal y longitudinal a 216 mujeres blancas y 260 mujeres negras. La DMO de CLAP, de cadera total y corporal total fue medida por DXA en mujeres de 25 a 37 años. Luego de 3 años en 369 mujeres se midió la DMO corporal total. Se encontró que el estrógeno de los ACO explicó el incremento del 4,0% en la DMO de CLAP (p = 0,024) entre las mujeres blancas, pero no explicó ninguna de las variaciones de la DMO en las mujeres negras. (28)

Paoletti A.M. y col. en el 2004, en un estudio de cohortes, estudió la DMO por DXA de calcáneo en 28 usuarias de 30 µg de EE/ 3 mg de drospirenona y 28 controles, edad 20 a 30 años, con un seguimiento de 6 meses.

Registró similar DMO entre las usuarias versus el grupo control en el basal y a los 6 meses. (29)

Berenson A.B. y col. en el 2004, valoraron el efecto del uso durante 24 meses de DMPA sobre la DMO, comparándola con usuarias de ACO (35 µg de etinilestradiol + noretisterona o 30 µg de etinilestradiol + 150 µg de desogestrel) y un grupo control de no usuarias. Se incluyeron mujeres entre 18-33 años. Se les realizó DXA de CLAP (L1-L4) basal, a los 12 y 24 meses. Se consideró raza, etnia, ejercicios, ingesta de calcio, tabaco, alcohol y IMC. De las 191 mujeres que completaron el estudio, 86 utilizaron ACO, 47 DMPA y 58 anticoncepción no hormonal. Los resultados mostraron la pérdida de masa ósea significativa asociada al uso de DMPA, que pareció ser linear durante los primeros 2 años (5.7%). Los cambios en la DMO entre usuarias de ACO no fueron significativos en comparación con los controles. (30)

Nappi C. y col. en el 2005, en un estudio de cohorte con randomización parcial, estudiaron mujeres de 22 a 34 años usuarias de 30µg EE/ 3µgg drospirenona , 30 µg EE/ 75 µg de gestodeno y un grupo control. Midieron DMO por DXA en CLAP. A los 12 meses no se encontraron diferencias significativas en la DMO en los 3 grupos. (31)

Massai R. y col. en el 2005, evaluaron los anillos vaginales combinados y midieron la DMO por DXA en CLAP y cuello femoral en mujeres premenopáusicas (105 usaron anillos y 39 fueron controles). No se detectaron cambios en la DMO desde el basal utilizando el Z-score. (32)

Bahamondes L. y col., estudiaron la DMO de antebrazo en usuarias del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-SIV). Fue un estudio que evaluó en forma transversal a 53 mujeres de 25-51 años con LNG-SIV versus 53 mujeres de iguales edades, usuarias del dispositivo intrauterino (DIU) TCu380A durante 7 años. No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. (33)

Mujeres perimenopaúsicas.

Shargil, A. A. y col. en 1985, no registraron pérdida de masa ósea en 100 mujeres perimenopáusicas (edad media 44 años) que recibieron ACO trifásicos vs. un grupo control que registró una disminución del 6% en la DMO en 36 meses. (34)

Kritz-Silverstein D y Barrett-Connor E. en 1993, observaron 239 mujeres postmenopáusicas, para evaluar las consecuencias a largo plazo del uso de ACO. El 35,1% de las mujeres que habían utilizado los ACO por 6 o más años tenían DMO en CLAP y en el cuello femoral perceptiblemente más altas que las no usuarias. La DMO de muñeca en el radio ultradistal, no fue superior con respecto a las mujeres que nunca utilizaron los ACO. (35)

Gambacciani M. y col. en 1994, estudiaron mujeres oligomenorreicas, perimenopáusicas (n=16) tratadas con 30 µg etinilestradiol + 75 µg Gestodeno. Registraron una disminución en los marcadores de reabsorción ósea y un aumento significativo de la DMO en radio ultradistal (+ 1.71%) en relación a las mujeres no tratadas con ACO que evidenciaron una disminución de la DMO (-3.4%) en 24 meses. (36)

Taechakraichana N. y col. en el 2000, realizaron un estudio en mujeres postmenopáusicas de 40 a 60 años que recibieron en forma randomizada 30 µg EE + 150 µg desogestrel (n= 40) o THR (n = 40). Midieron

DMO en CLAP, cuello femoral, trocánter, triángulo de Ward por DXA. Los resultados obtenidos fueron de ganancia significativa en DMO en todos los sitios, excepto cuello femoral, donde sólo el grupo con ACO tenía más alta DMO. Las diferencias entre los grupos no fue estadísticamente significativa. Los ACO fueron más efectivos que la TRH en incrementar la DMO en CLAP en el subgrupo de las mujeres con baja DMO. (37)

REFLEXIÓN:

Mujeres adolescentes: con dosis de 20 μg o menores de EE, tienen un menor incremento de masa ósea que mujeres de igual edad que no utilizan ACO.

Mujeres adultas jóvenes en edad fértil mayores de 22 años: la evidencia de estudios prospectivos indica que los ACO no afectan significativamente la DMO.

Mujeres perimenopáusicas: los estudios sugieren que los ACO no presentan efectos deletéreos sobre la DMO y que formulaciones con bajas dosis pueden prevenir la pérdida ósea.

3. MARCADORES ÓSEOS Y ANTICONCEPCIÓN

Paoletti, A. y col. en el 2000, midieron con marcadores de reabsorción ósea actuales, el efecto de los ACO en la masa ósea. Fue un estudio prospectivo, controlado, de 30 mujeres de 22 a 30 años, comparando 20 μg etinilestradiol + 75 μg Gestodeno vs. 30 μg etinilestradiol + 75 μg Gestodeno. Se evaluó osteocalcina sérica y piridinolina/creatinina y deoxipiridinolina/creatinina urinarias, basal, 3, 6, 9 y 12 meses. Los resultados fueron que 20 y 30 μg de EE se asociaron al mismo grado de reducción de los marcadores de reabsorción. (38)

Ott S. y col. en el 2000, estudiaron mujeres de 28-39 años usuarias de DMPA (n=116), comparándolas con usuarias de ACO (n=39) y 72 controles. Se midió calcio, PTH y osteocalcina sérica y N telopéptidos urinarios. La DMO fue medida por DXA. Los resultados mostraron que las usuarias de DMPA tuvieron mayores índices de resorción que de formación. (39)

En el 2005 Nappi C. y col., evaluaron los efectos de la baja y ultra baja dosis de ACO combinados, sobre el recambio óseo y la DMO en mujeres en edad fértil. Fue un estudio prospectivo, controlado, randomizado con bajas dosis (20 μg EE/ 75 μg gestodeno) en 19 pacientes, y ultrabajas dosis (15 μg EE y 60 μg gestodeno) en 18 pacientes y 19 controles. Se midió a los 3, 6, 9 y 12 meses osteocalcina sérica, piridinolina y deoxipiridinolina urinaria, DMO en columna lumbar por DXA basal y a los 12 meses. En ambos grupos tratados con ACO se redujeron los marcadores de resorción y a los 12 meses no hubo diferencias significativas en la DMO. Este estudio sugiere un efecto positivo en mujeres post- adolescencia. (40)

CONCLUSIONES

El uso de anticonceptivos combinados orales puede tener pequeños efectos sobre la DMO.

Las adolescentes usuarias de ACO experimentan ganancia en la masa ósea pero, comparado con las no usuarias, el incremento es menor.

Los estudios que han investigado el riesgo de fractura en mujeres postmenopausicas en relación al uso pasado de ACO son inconsistentes.

Los métodos con progestágenos solos, como los implantes, parecen no tener efectos sobre la DMO.

El uso de DMPA produce un estado de hipoestrogenismo, y algunos estudios lo han asociado con disminución de DMO en mujeres que están adquiriendo el pico de masa ósea.

Cuando la DMPA es discontinuada la DMO incrementa, pero se requieren estudios para demostrar si la recuperación es parcial o total.

El riesgo absoluto de fractura es bajo durante la etapa reproductiva y no existen datos suficientes para medir el impacto de la DMPA en el riesgo de fractura.

Las adolescentes que reciben DMPA deberán recibir una ingesta diaria de calcio mayor a 1300 mg/día, evitar el tabaquismo y el alcoholismo, e incrementar la actividad física.

Es necesario evaluar riesgos y beneficios del uso de los métodos anticonceptivos.

La evidencia limitada sugiere que:

• Adolescentes y jóvenes menores de 22 años usuarias de ACO tienen menor DMO que las no usuarias, probablemente porque bajas y muy bajas dosis son insuficientes para la adquisición óptima de la masa ósea en la adolescencia;

• No esta aclarado si esto puede relacionase con un aumento del riesgo de padecer osteoporosis en la vida futura;

• Las mujeres adultas jóvenes sanas pueden tener estrógenos suficientes para mantener la masa ósea, y los ACO no confieren un beneficio adicional;

• En mujeres perimenopaúsicas, tienen un efecto protector de la masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1-WHO statement on hormonal contraception and bone health. Contraception 2006,73:443-4

2-Compston JE. Sex steroid and bone. Physiological Reviews 2001;81:419-47

3- Gupta N. Advances in hormonal contraception. Adolesc Med 2006;17:653-71

4- Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. Contraception 2006;73:445-69

5- Speroff L, Glass RH. Clinical Gynecology

Saegre Vol XIV - Nº1_2007 05/09/07 3:26 PM Page 11

Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins Baltimore USA 1999; pp 876-7
6- Consensus Development Statement. Osteoporos Int 1997; 7:1-6
7- NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Optimal calcium intake. JAMA 1994;272:1942-8
8- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis:estrogen deficiency causes both type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998;13:763-73
9- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:115-34
10- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Highlights of the Conference. 2000;7-29
11- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ 3rd. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. J Clin Invest 1981;67:328-35
12- Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM, International society for Clinical Densitometry. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom 2006 Vol 9, No 1: 4-14
13- Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. Bone 1993;14:41–5
14- Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. Osteoporos Int 1994;4:93–8
15-Johansson C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. Maturitas 1996;24:97–106
16- O'Neill TW, Silman AJ, Naves DM, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int 1997;7:72–8
17- La Vecchia C, Tavani A, Gallus S. Oral contraceptives and risk of hip fractures. Lancet 1999;354:335–6
18-Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. Am J Epidemiol 2001;153:1166– 72
19-Barad D, Kooperberg C, Wactawsi-Wende J, Liu J, Hendrix S, Watts N. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. Fertil Steril 2005;84:374– 83
20- Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. Contraception 1995;51:221-4
21- Lloyd T, Taylor D, Lin HM, Matthews AE, Eggli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. Fertil Steril 2000; 74:734-8
22- Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, Debanne SM.Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. J Adolesc Health. 2004 Dec;35(6):434-41.
23- Cromer BA. Hormonal contraception and bone mineral density: unique issues in adolescent and young adult women. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism 2004;2:123-4
24- Lara Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004 Feb; 17 (1):17-21.
25-Hewitt G, Cromer BA. Update on adolescent contraception. Obstet Gynecol Clin North Amer 2000;27:143-62
26- Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO study of hormonal contraception and bone health. Obstet Gynecol 2000;95:736-44
27-Prior JC, Kirkland SA, Prior JC, Joseph L, Kreiger N, Murray TM, Hanley DA, Adachi JD, Vigna YM, Berger C, Blondeau L, Jackson SA, Tenenhouse A. et al Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. CMAJ 2001;165:1023-9
28-Cobb KL, Kelsey JL, Sidney S, Ettinger B, Lewis CE. Oral contraceptives and bone mineral density in white and black women in CARDIA. Coronary Risk Development in Young Adults. Osteoporos Int 2002;13:893–900
29- Paoletti AM, Orru M, Lello S, Floris S, Ranuzzi F, Etzi R, Zedda P, Guerriero S, Fratta S, Sorge R, Mallarini G, Melis GB. Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl Estradiol: observational study in young postadolescent women. Contraception 2004;70:293-8
30-Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. Obstet Gynecol 2004;103:899–906
31-Nappi C, Di Spiezio SA, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive

containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. Obstet Gynecol 2005;105:53–60
32-Massai R, Makarainen L, Kuukankorpi A, Klipping C, Duijkers I, Dieben T. The combined contraceptive vaginal ring and bone mineral density in healthy premenopausal women. Hum Reprod 2005;20:2764-8
33-Baham L, Espejo-Arce X, Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Teatin-Juliato C, Petta CA. A cross sectional study of the forearm bone density of long-term users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. Hum Reprod 2006;21:1316-9. Epub 2005 Dec 22
34-Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study. Int J Fertil 1985;30:15–28
35-Kritz-Silverstien D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. Am J Public Health 1993;83:100-2
36-Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggesi L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. Obstet Gynecol 1994;83:392– 6
37-Taechakraichana N, Limpaphayom K, Ninlagarn T, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Dusitsin N. A randomized trial of oral contraceptive and hormone replacement therapy on bone mineral density and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. Obstet Gynecol 2000;95:87–94
38-Paoletti AM, Orru M. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinyestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. Contraception 2000;61:259-63
39-Ott SM, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Yoshida CK, Barlow WE. Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. J. Clin Endocrinol Metab 2001;86:179-85
40-Nappi C, Di Spiezio SardoA, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. Obstet. Gynecol 2005;105:53-60