Osteoporosis inducida por glucocorticoides

Glucocorticoid induced osteoporosis

R. Gutiérrez-Polo

RESUMEN

Los glucocorticoides son un grupo de fármacos que se emplean muy frecuentemente en la práctica médica por su indiscutible utilidad. La osteoporosis inducida por éstos supone el principal efecto adverso derivado de su administración sistémica y prolongada, constituyendo la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Comporta además una importante repercusión sanitaria y socioeconómica como consecuencia de las complicaciones que ocasiona, como son las diferentes fracturas óseas por fragilidad, sobre todo vertebrales, y la discapacidad funcional resultante. Se produce de forma temprana, siendo más rápida la pérdida ósea en los meses siguientes a la instauración de dicha terapia, en relación fundamentalmente con la dosis diaria. La patogenia de este tipo de osteoporosis es multifactorial, pero destaca el efecto inhibitorio que presentan los glucocorticoides sobre la formación ósea. El manejo adecuado de este serio problema de salud requiere una actitud activa, que sin embargo no es lo suficientemente óptima en la actualidad. Incluye inicialmente las mismas medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas disponibles para otros casos de osteoporosis, pero con ciertas matizaciones y particularidades, especialmente las concernientes al propio manejo de los corticosteroides. Es conveniente un plan multidisciplinar, que se ha mostrado efectivo, principalmente si se realiza de forma temprana desde el inicio de la terapia.

No obstante, quedan aún muchas cuestiones por esclarecer tanto en aspectos referentes a la corticoterapia, en general, como a la osteoporosis ocasionada, en particular. Es necesario el estudio y la búsqueda de nuevas terapias que mejoren la efectividad conseguida con las actuales para minimizar las repercusiones adversas que tiene para la salud de estos enfermos la administración de glucocorticoides.

Palabras clave. Osteoporosis. Glucocorticoides. Fracturas osteoporóticas.

ABSTRACT

Glucocorticoids are a group of drugs widely used in medical practice due to their unquestionable utility. Corticoid-induced osteoporosis is the main adverse event deriving from their systemic and long-term administration, being the most frequent cause of secondary osteoporosis. This implies an important health and socio-economic repercussion due to the complications it causes, such as fragility fractures, above all of vertebral origin, and the resultant functional incapacity. The bone loss is produced early, being greatest in the first few months of glucocorticoid use, in relation fundamentally to daily dose. The pathogenesis of this type of osteoporosis is multifactorial, but the inhibitory effect of corticoids on bone formation can be emphasised. The adequate management of this serious health problem requires an active attitude that is currently suboptimal. It involves similar diagnostic, preventive and therapeutic recommendations available for other, different causes of bone loss, but with certain particularities, especially including those referring to the self-management of corticosteroids. A multidisciplinary strategy is advisable, which has shown its effectiveness, mainly if it is carried out early, from the start of glucocorticoid therapy.

Nevertheless, there are many questions to be clarified about aspects relating to therapy with corticosteroids in general, and to the osteoporosis caused by them in particular. What is needed is the evaluation and investigation of new treatments that will improve the effectiveness obtained with those in current use, in order to minimize the adverse consequences that glucocorticoid use has for the health of patients.

Key words. Osteoporosis. Glucocorticoids. Osteoporotic fracture.

An. Sist. Sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 3): 63-80.

Sección de Reumatología. Hospital de Navarra.
Pamplona

Correspondencia:
Ricardo Gutiérrez Polo
Sección de Reumatología
Centro de Consultas Externas Príncipe de Viana
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno.: 848 422649
Fax.: 848 422340
E-mail: ricardoagp@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides se emplean como agentes farmacológicos y se utilizan con mucha frecuencia, siendo insustituibles para el tratamiento médico de muchas y muy variadas afecciones de diferentes órganos y sistemas debido a sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Su efectividad es indiscutible, pero su utilización conlleva el riesgo de producir numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es el más frecuente y preocupante¹. No en vano, la osteoporosis inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria², suponiendo el 25% de casos de osteoporosis³, y es causada por dichos agentes independientemente de la enfermedad tratada y del sexo y la edad del paciente⁴. La mayoría de los que reciben terapia prolongada con glucocorticoides sufrirá una disminución de la densidad mineral ósea, aumentando de forma significativa el riesgo de fractura, especialmente vertebral, pero también en localizaciones periféricas, incluida la cadera³. De modo que la incidencia estimada de osteoporosis inducida por glucocorticoides es de un 50% entre los pacientes tratados durante más de 6 meses, sufriendo hasta un tercio de los enfermos que los toman durante un año fracturas osteoporóticas⁵, y hasta el 50% de ellos en algún momento de su evolución^{6,7}.

La pérdida y desmineralización ósea producida por exceso de corticosteroides se conoce desde que fuera descrito por Cushing en 1932 en pacientes con tumores hipofisarios causantes de hiperplasia suprarrenal; sin embargo, hasta que los glucocorticoides no empezaron a ser usados con carácter terapéutico por vía exógena hace más de 50 años, este efecto nocivo sobre el esqueleto, puesto inicialmente de manifiesto por la aparición de fracturas vertebrales, no ha supuesto suficiente motivo de preocupación⁶. Su uso se ha ido extendiendo, empleándose en la actualidad en casi todas las áreas de la medicina. Así, en un estudio inglés reciente se estimaba que la frecuencia de uso de corticosteroides orales en la población general era de un 0,5%, mayor conforme aumenta la edad, con una frecuencia del 1,4% entre

personas mayores de 55 años⁸. Todos estos datos ponen de manifiesto la trascendencia del tema, y no ya sólo en el aspecto clínico-sanitario, por la importante repercusión negativa sobre la salud de estos enfermos, sino también desde el punto de vista socioeconómico, habiéndose estimado en USA un gasto de entre 50-100 millones de dólares al año por millón de habitantes⁵.

Se ha constatado, sin embargo, un deficiente reconocimiento del diagnóstico, la prevención y el tratamiento del problema⁹⁻¹¹, a pesar de disponer en la actualidad de medidas efectivas para una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica, en constante revisión^{12,13}. La falta de implementación de las recomendaciones dadas se ha atribuido, entre otros motivos, a la insuficiente concienciación de los profesionales implicados o la dificultad práctica de llevarlas a cabo en el sistema asistencial actual⁵.

PATOGENIA

Los glucocorticoides endógenos son hormonas que juegan un papel fisiológico fundamental en el metabolismo y actúan sobre diferentes órganos y sistemas, con efectos también beneficiosos sobre el hueso, interviniendo en su homeostasis. Por el contrario, un exceso de los mismos, de origen endógeno o exógeno, ocasionará diversos efectos adversos que a nivel del hueso se traduce en osteoporosis, con el consiguiente riesgo de fracturas por incremento de la fragilidad ósea. La osteoporosis inducida por los glucocorticoides es multifactorial, debido a la acción directa de los mismos sobre el metabolismo óseo y mineral, a lo que se añade el efecto catabólico sobre el músculo, que origina deterioro de la masa, fuerza y resistencia musculares y pérdida del efecto trófico sobre el hueso, con incremento además de la inestabilidad y el riesgo de caídas^{3,6,14}.

Efectos sobre el hueso

Las concentraciones séricas suprafisiológicas de glucocorticoides causan numerosas alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. En conjunto, los glucocorticoides van a disminuir la formación de hueso

y a favorecer el aumento de la resorción ósea, ocasionando un desequilibrio en el proceso de recambio óseo. Esto va a producir una rápida pérdida de masa ósea, además de una alteración de la calidad del hueso¹⁴.

Se considera actualmente que los glucocorticoides causan osteoporosis debido principalmente a la acción directa que ejercen sobre las células óseas¹⁴. La alteración fundamental consiste en una reducción de la formación ósea^{3,7,14}. Los estudios histomorfométricos han demostrado tanto una marcada reducción en los índices de formación, como una disminución en la aposición mineral ósea y un tiempo de mineralización prolongado, pudiendo estar reducida la cantidad de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación hasta en un 30%⁷. Además de esta acción primordial sobre la formación ósea, también inducen, de forma temprana, un incremento acelerado de la resorción ósea tras iniciar su administración, pudiendo ser el mecanismo responsable de la rápida pérdida ósea que se produce¹⁴. Con el uso continuado de glucocorticoides, esa acelerada resorción ósea, mediada por osteoclastos, se ralentiza, manteniéndose la acción supresora sobre la formación ósea como efecto dominante. En conjunto, la resorción excederá a la formación ósea de forma persistente, con la consiguiente pérdida progresiva de hueso⁷.

Acción sobre células y metabolismo óseo

Los glucocorticoides inhiben la producción, proliferación, maduración y actividad de los osteoblastos, que son las células productoras de matriz ósea, a la vez que incrementan la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos^{14,15}.

La inhibición de la formación ósea es debida en parte a la disminución en la producción y acción de diferentes factores de crecimiento, hormonas sexuales y diversas citocinas¹⁵. Son varias las acciones inhibitorias de los glucocorticoides sobre el eje GH-IGF-I, como disminución del IGF-I, que media la función osteoblástica, y de proteínas de unión al IGF-I, que tienen efec-

tos estimuladores sobre la formación ósea^{14,15}.

También inhiben la proliferación y diferenciación de osteoblastos al disminuir la expresión de proteínas como la BMP-2 y la Cbfa1, necesarias para la diferenciación de las células precursoras de osteoblastos¹⁶.

La apoptosis de los osteocitos podría ser clave en la acción osteopenizante de los glucocorticoides por las importantes funciones que ejercen en la regulación de la calidad ósea, pudiendo explicar el rápido incremento del riesgo de fractura que se produce al instaurar el tratamiento corticosteroideo¹⁷. En este mismo sentido también se ha implicado, recientemente, como principal mecanismo en la generación de osteonecrosis¹⁸, complicación que desarrollan hasta el 25% de los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos²⁰. Este deterioro en la calidad ósea podría ser consecuencia de alteraciones en la resistencia ósea debida a un adelgazamiento de sus trabéculas y posiblemente una pérdida de la conectividad entre las mismas, pudiendo variar según las dosis¹⁹.

Los glucocorticoides además interfieren en la formación de la matriz ósea al inhibir la expresión del gen del colágeno tipo I y al estimular la expresión de colagenasa 3 por osteoblastos y condrocitos¹⁴. La colagenasa 3 degrada el colágeno tipo I y tipo II, principales constituyentes de la matriz ósea y cartilaginosa.

Los efectos de los glucocorticoides sobre los osteoclastos están menos contrastados⁷. Al carecer los osteoclastos de receptores para los glucocorticoides, éstos no ejercen acción directa sobre su actividad. Sí parecen estimular la diferenciación de sus precursores en la médula ósea y la capacidad de unirse a las superficies óseas, además de incrementar su apoptosis¹⁵.

La principal vía de señal intercelular que rige el remodelado óseo está mediado por 3 miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) y de su receptor: RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*), que es un receptor de membrana de los osteoclastos que inicia la resorción ósea osteoclástica después de unirse a su ligando (RANKL); RANKL, que

es el principal factor estimulador de los osteoclastos (conocido también como ligando de osteoprotegerina [OPGL]); y la osteoprotegerina (OPG), el inhibidor clave de la resorción ósea, al funcionar como receptor soluble para el RANKL, sin desencadenar señales. De este modo, la resorción ósea estará regulada por el balance, a nivel local, entre OPG y RANKL²¹. Los glucocorticoides producen una supresión de la síntesis de OPG, además de un aumento de la expresión de RANKL¹⁴, y por tanto una estimulación de la osteoclastogénesis.

Acción sobre hormonas y metabolismo mineral

Los glucocorticoides pueden alterar el metabolismo del calcio. Según las dosis pueden ocasionar una disminución de la absorción intestinal de calcio o, también, un aumento de su excreción renal, por la movilización del calcio proveniente del hueso y también por acción directa a nivel renal⁷. Son alteraciones independientes de la vitamina D, ya que no disminuyen las concentraciones séricas de calcitriol ni de calcitriol, ni tampoco alteran la proteína de unión a la vitamina D ni afectan a la sensibilidad del epitelio intestinal a la acción de la misma^{3,7,22}.

Hay poca evidencia de que exista un verdadero hiperparatiroidismo secundario en pacientes que toman glucocorticoides²³, pero la hormona paratiroidea (PTH) puede estar directa o indirectamente estimulada, principalmente por las alteraciones en el metabolismo cálcico. Los glucocorticoides pueden, no obstante, alterar la sensibilidad renal y de los osteoblastos a la acción de la PTH, originando un aumento en el remodelado óseo y la consiguiente pérdida de hueso³. En los casos en los que se han administrado suplementos de calcio y vitamina D de forma adecuada, los niveles séricos de PTH intacta han tendido a normalizarse²⁴, es decir que el balance cálcico negativo originado es corregible⁷.

La disminución de la producción de hormonas sexuales, a través de múltiples mecanismos, juegan un papel importante en la pérdida ósea producida por glucocorticoides, contribuyendo al aumento de resorción ósea, tanto en el hombre como

en la mujer y a cualquier edad⁷. Los glucocorticoides originan una disminución aguda y crónica de la testosterona en el varón y, a altas dosis, pueden causar oligomenorrea en las mujeres³.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides de forma crónica pueden manifestar un aspecto cushingoide caracterizado por obesidad central del tronco, hipotrofia muscular proximal con debilidad, adelgazamiento y aumento de la fragilidad cutánea con equimosis, además de poder presentar retención hídrica, hiperglucemia y fracturas vertebrales con alteración de la estática de la columna vertebral, que puede suponer el motivo de discapacidad funcional más importante que sufran estos pacientes^{6,7}.

Se va a producir una rápida pérdida de hueso trabecular (10-20%) ya en los 3 primeros meses de iniciada la administración de corticoides, seguido de una pérdida más lenta de un 2% por año a lo largo del tratamiento²⁵, por encima de lo que cabría esperar para la edad o estado postmenopáusico en el caso de la mujer³. A nivel de cuello femoral, sin embargo, el ritmo de pérdida ósea es más lento (2-3% en el primer año), pero continúa a lo largo del tiempo²⁵.

Parece que la mayor afectación corresponde a regiones del esqueleto con alto contenido en hueso trabecular, manifestándose de forma característica por un aumento del número de fracturas a nivel de vértebras, costillas y pelvis^{3,7}. La afectación del hueso cortical ha sido menos evaluada y reconocida, pero parece que también podría tener una participación relevante en el desarrollo de las fracturas secundarias²⁶.

Riesgo de fractura osteoporótica

En la mayoría de los estudios en que se evalúa el impacto del tratamiento corticosteroideo, poniéndose de manifiesto un aumento del riesgo de fracturas, se realizan con pacientes que padecen trastornos respiratorios o reumáticos, que son los que con más frecuencia precisan pautas crónicas de tratamiento, incluyéndose más recientemente pacientes trasplanta-

dos^{2,8,10,11,27}. A pesar de que la corticoterapia es considerada el determinante fundamental en la osteoporosis que padecen estos enfermos, no es el único factor, participando también otros muchos factores. Entre éstos se encuentran los factores intrínsecos, como la edad, el estado postmenopáusico y otros de carácter genético, y factores extrínsecos, tales como hábitos dietéticos y tóxicos (exceso de ingesta enólica, tabaquismo), junto con los causados por la propia enfermedad, como sucede en aquellas que presentan un estado de inflamación sistémica crónica, como las artropatías inflamatorias del tipo de artritis reumatoide, polimialgia reumática y lupus eritematoso sistémico²⁸, o las neumopatías intersticiales y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁹. Se han descrito alteraciones intrínsecas del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, un estado de hiperprolactinemia, desnutrición y alteraciones en la capacidad y actividad física del paciente, que conlleva en muchos casos periodos variados de inmovilización, que también puede contribuir al incremento de la pérdida ósea²⁸. Estos pacientes además pueden estar recibiendo otras medicaciones, como inmunosupresores, que pueden igualmente participar en la generación de osteoporosis²⁸. A todo ello se añade el mayor riesgo de caídas que pueden sufrir debido al deterioro del estado general y de la capacidad física, la debilidad muscular y la alteración de la estabilidad y el equilibrio²⁸.

Los corticoides orales aumentan el riesgo relativo de fractura de cadera, de forma independiente a otros factores que también podrían influir en los pacientes tratados con estos agentes, como la edad, la enfermedad de base, alteraciones en el peso corporal y la densidad mineral ósea en cuello femoral; y lo mismo sucede en fracturas de otras regiones, como húmero y radio distal, o en el caso de deformidades vertebrales múltiples³. También se ha puesto de manifiesto que las mujeres postmenopáusicas que iniciaban dicho tratamiento sufrían un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas comparadas con las premenopáusicas o los varones, lo cual es comprensible si se tiene en cuenta que al inicio del tratamiento van a presentar, con

mayor probabilidad, una menor masa ósea⁷.

En un estudio retrospectivo de casos y controles llevado a cabo en el Reino Unido con 244.235 pacientes en tratamiento con glucocorticoides se mostraron datos interesantes en relación con el riesgo de fractura de acuerdo a la dosis y duración de la terapia corticosteroidea²⁷. Se puso de manifiesto que una baja densidad mineral ósea y la tasa de fractura correspondiente estaban claramente relacionadas con la dosis de corticoide oral administrada. La tasa relativa de fracturas vertebrales aumentó de 1,55 a 5,18 comparando la correspondiente al grupo de pacientes que recibieron dosis consideradas bajas, por debajo de 2,5 mg/día de prednisolona oral, con la del grupo de pacientes que recibieron lo que consideraron dosis altas, por encima de 7,5 mg/día. Fue menos destacable para fracturas no vertebrales. Los patrones de incidencia de fracturas fueron similares tanto en las vertebrales, como en las de cadera y antebrazo, con aumento de la tasa ya en los 3 primeros meses desde el inicio del tratamiento, manteniéndose luego constante para finalmente descender progresivamente, a lo largo de meses, una vez retirados los glucocorticoides, hasta tasas similares a las de antes de recibirlos, especialmente en el caso de las fracturas vertebrales. El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo también, pero se mantuvo un cierto riesgo, incluso, hasta dos años después de retirado el tratamiento²⁷. Es decir, que se constata que los pacientes que reciben terapia crónica con glucocorticoides orales presentan un riesgo y una incidencia superior de fracturas osteoporóticas, que éstas acontecen ya en los primeros meses de tratamiento, estando relacionado con la dosis diaria recibida, y que dicho riesgo revierte de forma paulatina tras la retirada del fármaco.

Marcadores de remodelado óseo

Pueden estar alterados tanto en pacientes con síndrome de Cushing como en los tratados con corticoides exógenos¹⁴. Se ha observado un descenso en los niveles séricos de osteocalcina, que se ha mostrado especialmente sensible a los efectos sisté-

micos de los glucocorticoides, tanto administrados de forma oral como inhalados o incluso intra-articulares³. También otros marcadores de formación ósea pueden estar disminuidos, lo que demuestra el efecto predominantemente inhibitorio de los glucocorticoides sobre la formación ósea^{3,14}.

Los datos son menos consistentes en el caso de los marcadores de resorción ósea³.

Dosis mínima segura

No se sabe con certeza si existe realmente una dosis que sea, a la vez que efectiva, segura y que no ocasione efectos adversos sobre el hueso. Incluso pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden sufrir pérdida ósea después de iniciar tratamiento sustitutivo con hidrocortisona³⁰. Se ha señalado como dosis límite de glucocorticoides en administración crónica, causante de efectos adversos relevantes, la correspondiente a una dosis equivalente de prednisona de 5 mg/día o superior¹; en esta misma línea, otros estudios parecen mostrar ausencia de efectos reseñables sobre el esqueleto con dosis inferiores a 4 mg/día de prednisona³¹. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto un cierto deterioro de la masa ósea y aumento del riesgo de fractura incluso con dosis menores de 2,5 mg/día de prednisolona (dosis equivalente de prednisona de 3,125 mg/día), con aumento del riesgo conforme se administran dosis mayores, por encima de 7,5 mg/día²⁷. Como se ha señalado con anterioridad, los glucocorticoides son administrados a pacientes con múltiples y variados factores de riesgo de osteoporosis y otros predisponentes de fracturas osteoporóticas, que dificulta la determinación de una dosis segura de forma general, por lo que habría que individualizar en cada caso. Por otro lado, dado que los mismos mecanismos causantes de la inflamación local y sistémica, como sucede en las artropatías inflamatorias, subyacen en parte en la generación también de osteoporosis, una dosis suficiente de glucocorticoides que contribuya al control de dicha inflamación y de sus manifestaciones clínicas, mejorando la calidad de vida y la capacidad física, contrarrestaría, en parte, el efecto deletéreo que ocasiona sobre el

esqueleto, aunque no deja de ser un planteamiento debatido, como sucede en la artritis reumatoide³².

Glucocorticoides inhalados

Está en controversia la repercusión de esta terapia sobre el esqueleto, que adquiere mayor importancia por el gran número de pacientes que la requieren.

Algunos autores señalan que, en general, dosis menores de 400 µg/día de beclometasona dipropionato, o equivalente, no presentan efectos sistémicos relevantes, mientras que por encima de 800 µg/día pueden producir tanto cambios en la densidad mineral ósea como supresión suprarrenal en adultos^{3,22}. Otros, sin embargo, no han observado diferencias en la densidad mineral ósea entre pacientes tratados con corticoides inhalados, cualquiera que fuera la dosis dentro del rango terapéutico, y el grupo control³³. No obstante, también en este grupo de pacientes la repercusión sobre el hueso depende de la enfermedad pulmonar de base que se esté tratando y la severidad de la misma^{3,19}, por lo que habrá que particularizar a la hora de considerar el riesgo de padecer osteoporosis.

Se ha observado, por otro lado, un aumento del riesgo relativo de fracturas, fundamentalmente vertebrales y dependiente de la dosis recibida, en pacientes tratados con glucocorticoides inhalados, aunque de una forma similar a los que recibieron broncodilatadores inhalados, comparados con los controles, lo que sugiere, nuevamente, una participación relevante de la enfermedad respiratoria subyacente³⁴.

Otras consideraciones

La única ventaja de los corticoides a dosis alternas parece ser la de preservar el eje hipofisario-suprarrenal⁷.

La menor toxicidad de corticosteroides orales de más reciente introducción, como el deflazacort, sigue en controversia²⁸, al no haberse confirmado la menor toxicidad sistémica mostrada en un inicio³⁵, considerándose finalmente como más aproximada a la realidad clínica la relación de equipotencia respecto a prednisona de 1,5/1, en vez de 1,2/1 indicada en un principio.

Parece que la administración tópica o compartimental no llega a causar efectos sistémicos y con la endovenosa existen realmente pocos estudios²⁸.

VALORACIÓN CLÍNICA

Se debe realizar una valoración clínica adecuada y completa a todos los pacientes que reciban o vayan a recibir tratamiento con glucocorticoides de forma prolongada, considerándose como tal, en general, en torno a un mínimo de unos tres meses. Debería incluirse, además de las características de la corticoterapia recibida, las siguientes apreciaciones (Tabla 1):

- Valoración general del paciente, de su estado de salud, de otros factores de riesgo individuales de osteoporosis, del tipo e intensidad de afectación de la enfermedad de base y de otros procesos patológicos y medicación recibida con potencial efecto sobre el esqueleto o que puedan originar interacciones, o mostrar incompatibilidad o contraindicaciones con las medidas y fármacos utilizados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

- Evaluación de la densidad mineral ósea, de la existencia de fracturas osteoporóticas, incluyendo el estudio radiológico correspondiente (en general puede ser suficiente la realización de una radiografía de columna vertebral dorsal y lumbar en dos proyecciones o únicamente la lateral), del estado metabólico óseo y mineral y, en conjunto, evaluar el riesgo individual de fractura.

Densitometría ósea

El método más práctico para valorar la densidad mineral ósea es la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA). Mediante esta técnica se pone de manifiesto que los cambios más tempranos de la densidad mineral ósea en el contexto de osteoporosis inducida por glucocorticoides se aprecian en columna lumbar. Se recomienda la realización de al menos una medición, a ser posible de columna lumbar y cadera, al inicio del tratamiento, para adoptar las medidas preventivas o terapéuticas oportunas. En este sentido la densitometría ósea puede argumentar la introducción de agentes antirresortivos, cuando el resultado de la misma no es considerado normal, en pacientes en los que, por su edad, estado hormonal, dosis y duración de la terapia corticoidea no se consideren inicialmente indicados. O bien al contrario, cuando el resultado sea normal, planificar al principio un tratamiento menos complejo, siempre y cuando no concurren otros factores de riesgo de osteoporosis y/o fracturas de esta naturaleza. Su realización parece contribuir, además, a una mejor adherencia de los pacientes al tratamiento. Por otro lado, puede ser conveniente, según los casos, repetirla cada 6 ó 12 meses para evaluar tanto los efectos deletéreos de los corticoides sobre el hueso como la eficacia de los tratamientos aplicados para combatirlos^{7,12,13}.

Los pacientes tratados con glucocorticoides muestran una mayor tendencia a

Tabla 1. Valoración clínica en osteoporosis inducida por glucocorticoides.

- Evaluación del tratamiento corticoideo: dosis diaria, duración, modo de administración
- Evaluación clínica: valoración de otros factores de riesgo de osteoporosis (intrínsecos, extrínsecos) y del riesgo de fracturas de naturaleza osteoporótica.
- Evaluación analítica:
 - Rutinaria: analítica básica, metabolismo óseo y mineral (sangre: hemograma, VSG, perfil hepático y renal, albúmina, iones, calcio, fósforo, calcidiol; orina: elemental de orina, calciuria de 24 horas).
 - Si indicado: hormonal (TSH, PTH, FSH, LH, testosterona) y de otras causas de osteoporosis (proteínograma sangre y orina, proteinuria de Bence-Jones).
- Evaluación radiológica: Rx columna dorsal y lumbar lateral (estado fractuario).
- Evaluación densitométrica: DEXA de columna lumbar (L2-L4) y cadera.

VSG: velocidad de sedimentación globular; TSH: hormona estimulante del tiroides; PTH: parathormona; FSH: hormona foliculo-estimulante; LH: hormona luteotropa; DEXA: absorciometría radiológica de doble energía.

sufrir fracturas múltiples a igual valor en la densitometría ósea o a sufrirlas con valores menos bajos que los correspondientes a osteoporosis involutiva o postmenopáusia, lo que traduciría una alteración no sólo de la cantidad de hueso, sino fundamentalmente de su calidad³. De este modo, algunos grupos han recomendado, en el contexto de osteoporosis por corticoides, establecer un corte en el T score menor al habitual [considerado de -2,5 desviaciones estándar (DE)] en la medición axial de la densitometría ósea, siendo de -1,5 DE para el grupo de consenso británico y -1,0 DE para el americano, con el fin de adoptar medidas preventivas y terapéuticas de forma más temprana³. Esto podría implicar repercusiones clínicas y económicas⁵. Similar debate se establece en los puntos de corte establecidos en la medición periférica de la densidad mineral ósea, tanto mediante DEXA como ultrasonidos cuantitativo³.

Evaluación analítica

Se deberían evaluar otras causas secundarias de osteoporosis y también el

metabolismo óseo y mineral, junto con una analítica básica. En general, puede ser recomendable la medición de calcio, fósforo, iones, fosfatasa alcalina, función renal y hepática, hemograma completo, calcidiol (25-hidroxicolecalciferol), elemental de orina y calciuria de 24 horas, y en los casos que se crea indicado, además, hormona estimulante del tiroides, PTH, hormonas sexuales como la foliculo-estimulante en la mujer o la luteotropía y testosterona en el varón y/o proteinograma, en sangre y orina, y proteinuria de Bence-Jones. Supone un despistaje fundamentalmente de hipertiroidismo, hiperparatiroidismo en sus diferentes formas, hipovitaminosis D, hipogonadismo, mieloma o hipercalcemia, entre las causas secundarias de osteoporosis más reseñables.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Se dispone actualmente de diferentes medidas preventivas y terapéuticas para la osteoporosis inducida por corticosteroides (Tabla 2). Sin embargo, se ha constatado una disparidad significativa entre las

Tabla 2. Prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides.

1. <i>Recomendaciones generales</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Control de la actividad de la enfermedad de base. Control de alteraciones nutricionales y del estado físico. Ahorro de corticoides sistémicos: indicación estricta, menor dosis y tiempo de tratamiento posibles, uso de otras vías de administración y de otros fármacos (inmunosupresores, etc.). 	
2. <i>Medidas no farmacológicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Educación sanitaria: corregir factores modificables de riesgo de osteoporosis, fomentar hábitos dietéticos y posturales saludables, actividad física regular y adecuada, abandono de hábitos tóxicos (tabaco o el exceso de bebidas alcohólicas). Asegurar ingesta adecuada de calcio (1500 mg al día) y vitamina D (400-800 UI/día). Consejos prácticos para evitar caídas y preservar agilidad y estabilidad. 	
3. <i>Medidas farmacológicas</i>	
1ª Elección:	Bifosfonatos orales (alendronato* o risedronato*, diario o semanal, o etidronato cíclico*).
2ª Elección:	Calcitonina (intranasal). Raloxifeno (mujeres postmenopáusicas). Terapia Hormonal Sexual Sustitutiva. Bifosfonatos endovenosos.
Potencial:	PTH humana (1-34) subcutánea.
Otros:	Tiazidas (si hipercalcemia no respondedora a dieta hiposódica).

*Agentes que han demostrado disminuir el índice de fracturas en osteoporosis inducida por glucocorticoides.

recomendaciones publicadas y la práctica actual en el manejo de este tipo de osteoporosis. Así, salvo suplementos de calcio y vitamina D, sólo de un 6 a un 42% de los enfermos tratados con glucocorticoides reciben algún otro tipo de medida frente a la osteoporosis que puedan desarrollar⁵.

Recomendaciones generales

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis en cualquiera de sus contextos es evitar la aparición de fracturas como consecuencia de la misma.

En la osteoporosis inducida por corticoides, las medidas recomendadas intentan abordar diversos aspectos. Dado que va a ser un tratamiento indicado en enfermedades que, en la mayoría de los casos, conllevan de por sí diferentes factores de riesgo de osteoporosis, la primera medida debe ser el realizar un plan global y multidisciplinario que permita el mejor control de la actividad de la enfermedad y ayude a combatir factores importantes como la alteración nutricional y de la actividad física que padezcan estos enfermos. Si se considera la terapia con glucocorticoides, hay que tratar de indicarlos cuando sea estrictamente necesario, y en ese caso procurar administrarlos a la menor dosis y el menor tiempo posibles.

También hay que intentar adoptar medidas que minimicen los efectos sistémicos de los glucocorticoides. En el caso de la administración por vía inhalatoria se recomienda: intentar mantener la dosis de beclometasona o equivalente por debajo de 400 µg diarios, o al menos menores de 800 µg al día; utilizar dispositivo espaciador, que reduce la cantidad de corticoide tragado y absorbido; y emplear, si es posible, budesonida o fluticasona, en lugar de beclometasona, a dosis equivalentes²².

Se pueden disminuir las necesidades de glucocorticoides sistémicos aplicándolos por vía local en sus diferentes formas (transcutánea, intradérmica, en colirio, intraocular, intrarticular o periarticular, transrectal) o añadiendo otros agentes farmacológicos como ahorradores de corticoides, que contribuyan a un control más adecuado y temprano de la actividad de la enfermedad tratada.

En el caso de sobreproducción endógena de cortisol, hay que intentar, naturalmente, el tratamiento curativo de la patología específica causante.

De cualquier forma, todas las medidas disponibles hay que ponerlas en práctica de la manera más temprana posible y con independencia de que se hayan producido ya fracturas.

Medidas no farmacológicas

Serán las mismas que para otros pacientes con osteoporosis o riesgo de la misma o de sufrir fracturas de esta naturaleza. Se fundamentan en una educación sanitaria apropiada, dirigida a corregir los factores modificables de riesgo de osteoporosis, fomentando hábitos dietéticos y posturales saludables, la realización de actividad física regular y adecuada a las condiciones y posibilidades de cada enfermo, y el abandono de hábitos tóxicos, como el tabaco o el exceso de bebidas alcohólicas. Es importante asegurar, con dieta y suplementos si fuera necesario, una ingesta adecuada de calcio de alrededor de 1500 mg al día. También hay que dar consejos prácticos para evitar caídas y que favorezcan una buena conservación de la agilidad y la estabilidad, así como de las facultades intelectivas y sensoriales, necesarias para prevenirlas. Se puede indicar dispositivos protectores de cadera, que han demostrado disminuir el porcentaje de fracturas en pacientes predispuestos a sufrir caídas de repetición, pero tienen una insuficiente aceptación.

Medidas farmacológicas

El manejo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides precisa de la introducción de agentes farmacológicos para intentar prevenir o minimizar la pérdida ósea o incluso recuperar parte de la densidad mineral ósea ya perdida y disminuir el riesgo de fractura.

Va a estar fundamentado en la aportación adecuada de suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes que inician o precisan corticosteroides de forma prolongada, junto con un agente antirresortivo, y quizá en un futuro agentes esti-

muladores de la formación en los casos que se considere^{7,13}.

Suplementos de calcio y vitamina D

Son beneficiosos en cualquier tipo de osteoporosis, incluida la inducida por glucocorticoides^{3,7,13}. El aporte aislado de suplementos de calcio no es eficaz en la conservación de la masa ósea en este tipo de pacientes^{13,36,37}. Conjuntamente con suplementos de vitamina D sí parecen coste-efectivos para la prevención de osteoporosis en pacientes que reciben glucocorticoides de forma prolongada y tienen densitometría ósea normal, pero cuando se demuestre osteopenia u osteoporosis entonces será conveniente añadir otros fármacos con mayor acción sobre el hueso¹³.

Otros metabolitos más activos de la vitamina D, como el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), a dosis de 0,5-1 µg/día, junto con aporte de calcio, también han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea¹³, pero el riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria, que obliga a un control clínico y analítico estricto, limita su uso⁷.

Las dosis recomendadas son de 1.500 mg/día de calcio y 400-800 UI/día de vitamina D, en la dieta y/o en forma de suplementos¹³.

Agentes antirresortivos

Son agentes que suprimen la resorción ósea y han demostrado su efectividad en osteoporosis posmenopáusica. Casi todos los disponibles actualmente han sido ensayados en osteoporosis inducida por corticosteroides^{2,3,7,38}.

Se incluirían en este grupo los diferentes bifosfonatos, la calcitonina, la terapia hormonal sexual sustitutiva y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos, y concretamente hasta la actualidad el etidronato^{36,39,40}, el alendronato^{41,42} y el risedronato^{37,43}, administrados por vía oral, se consideran efectivos tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, con capacidad de aumentar la densidad mineral ósea en columna y

cadera, habiéndose ensayado en mujeres premenopáusicas, postmenopáusicas y en varones. El riesgo de fractura vertebral incidental se redujo significativamente con alendronato después de 2 años de tratamiento y con risedronato en el primer año de terapia^{42,43}. La mayoría de las fracturas aparecieron en mujeres postmenopáusicas, lo que pone de manifiesto la importancia de intentar un tratamiento preventivo en este grupo de riesgo.

El etidronato se recomienda administrar de forma cíclica a una dosis de 400 mg/día durante 14 días cada 3 meses, el alendronato a dosis de 10 mg diarios y el risedronato a dosis de 5 mg al día¹³.

El ibandronato y el pamidronato, de administración endovenosa, pueden ser una alternativa en pacientes con intolerancia o imposibilidad para la administración oral. El pamidronato, administrado tanto de forma intermitente, a una dosis de 90 mg en una primera infusión endovenosa y posteriormente a dosis de 30 mg cada 3 meses durante 1 año, como en una única infusión de 90 mg, ha demostrado aumentar la densidad ósea, tanto en columna como en cadera, en pacientes tratados con glucocorticoides⁴⁴.

Por otro lado, el alendronato de administración semanal a dosis de 70 mg en un único comprimido ha demostrado aumentar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas⁴⁵. Dado su mecanismo de acción, se podría considerar también efectivo en pacientes tratados con glucocorticoides⁷. Lo mismo sucedería con el risedronato en comprimido semanal de 35 mg⁴⁶, disponible en el mercado muy recientemente. La ventaja fundamental sería una mayor adherencia de los pacientes al tratamiento frente a los regímenes diarios, más aún en estos pacientes multimedicados.

El alendronato y el risedronato son los más recomendados tanto en la prevención como en el tratamiento de la pérdida ósea inducida por glucocorticoides, en asociación con suplementos de calcio y vitamina D, salvo contraindicaciones¹³.

Calcitonina

La calcitonina puede ser efectiva en contrarrestar la pérdida ósea inducida por

los glucocorticoides, en columna lumbar más que en cadera, pero no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas^{3,24}. Se la considera como un tratamiento de segunda línea en pacientes con disminución de la densidad ósea que precisan tratamiento crónico con glucocorticoides, como alternativa a los bifosfonatos, cuando éstos están contraindicados, no se toleran o son rechazados por los pacientes⁷. No se recomienda como tratamiento único en la prevención de osteoporosis en pacientes que inician glucocorticoides¹³. Podría ser utilizada como tratamiento inicial en los casos de raquialgia aguda secundaria a una fractura vertebral reciente por su efecto analgésico⁷.

La dosis recomendada actualmente para el tratamiento de la osteoporosis es de 100 UI/día por vía intramuscular o subcutánea o, preferentemente, 200 UI/día por vía inhalatoria intranasal.

Terapia hormonal sustitutiva

Aunque fundamentado en una información probablemente escasa sobre la eficacia de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas y varones con hipogonadismo tratados con glucocorticoides, se ha venido recomendando realizar una valoración del estado hormonal y plantear tratamiento sustitutivo en caso de déficit¹³.

La terapia sustitutiva con estrógenos y progestágenos, o incluso tibolona, en mujeres postmenopáusicas o con testosterona en varones con hipogonadismo tratados con glucocorticoides por diferentes enfermedades parecen prevenir o aumentar la densidad mineral ósea a nivel de columna, pero no han demostrado una reducción del número de nuevas fracturas vertebrales en el contexto de osteoporosis inducida por glucocorticoides^{3,13}.

Un estudio reciente ha puesto de manifiesto la controvertida relación de eficacia-efectos adversos de la terapia sustitutiva con estrógenos y progestágenos en mujeres postmenopáusicas, con aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedades cerebro y cardiovasculares y episodios de tromboembolismo⁴⁷, que habría que tener en cuenta si se plantea dicho tratamiento en mujeres que reciben glucocorticoides,

aunque en el estudio no se incluyeran este tipo de pacientes.

No hay estudios en osteoporosis inducida por glucocorticoides con SERM, como el raloxifeno, pero dado el beneficio mostrado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, podrían ser considerados en casos seleccionados de mujeres posmenopáusicas en tratamiento con corticoides en las que están contraindicadas otras terapias o la paciente las rechaza¹³.

Agentes anabolizantes

Los agentes anabolizantes son fármacos que estimulan la formación ósea.

El flúor, en forma de fluoruro sódico o monofluorofosfato, aumenta la densidad mineral ósea al nivel de columna lumbar en pacientes que reciben glucocorticoides, pero no lo hace al nivel de cadera ni reduce la incidencia de fracturas periféricas ni vertebrales, por lo que no se recomiendan en la actualidad¹³.

Los esteroides anabolizantes, como el decanoato de nandrolona o el acetato de medroxiprogesterona, pueden aumentar la masa ósea en pacientes tratados con glucocorticoides, pero no hay estudios que avalen su efectividad de forma plena y, además, algunos tienen marcados efectos virilizantes, que pueden limitar su uso¹³.

En los últimos años se ha venido poniendo de manifiesto que la administración de ciertos fragmentos de parathormona en pulsos, con inyecciones diarias a bajas dosis, puede aumentar la masa ósea, especialmente en hueso trabecular, por efecto anabolizante⁷. El fragmento (1-34) de PTH humana por vía subcutánea, a dosis de 25 µg/día, aumenta de forma significativa la densidad ósea en columna lumbar²⁴, de manera mucho mayor que el observado con otros tratamientos⁵. También consigue incrementar la densidad ósea a nivel de cadera⁴⁸. Sin embargo, no hay estudios aún que hayan demostrado datos favorables sobre el índice de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides, que sí ha sido demostrado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, con reducción de la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas⁴⁹. Por

tanto, los derivados de la PTH podrían llegar a ser una alternativa válida en el manejo de osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Otros tratamientos

Los diuréticos como las tiazidas puede disminuir la excreción urinaria de calcio, con un probable efecto beneficioso en el balance de calcio alterado en los pacientes tratados con glucocorticoides. Podrían estar indicados, como tratamiento complementario a dosis bajas (como hidroclorotiazida, a dosis de 25 mg/día, con o sin suplementos de potasio), especialmente en aquellos casos que cursan con hiper calciuria (calciuria mayor de 300-400 mg/día) a pesar de una recomendable y adecuada restricción de sal en la dieta, que sería la primera medida a tomar¹².

No se ha demostrado un efecto positivo a nivel óseo en el contexto de osteoporosis inducida por glucocorticoides, pero sí en la población general, donde la terapia crónica con tiazidas asocia un aumento en la densidad ósea, y en pacientes mayores tratados durante más de 2 años, una reducción de la incidencia de fractura de cadera^{12,22}.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES EN NIÑOS

Los glucocorticoides pueden afectar de igual forma a niños y a adultos en lo que a pérdida ósea se refiere. Debido a que producen, además, múltiples efectos supresores sobre distintos factores y mecanismos implicados en el crecimiento, como disminución de la secreción de la hormona de crecimiento, los niños tratados de forma crónica con glucocorticoides también van a sufrir con frecuencia interferencia en el crecimiento y desarrollo osteomuscular normal¹⁵. El menor tamaño estatural en los niños puede llegar a ser permanente. Parece que dicho efecto es más marcado con la dosificación diaria frente a la de días alternos. También el tratamiento con glucocorticoides por vía inhalatoria podría tener consecuencias en este sentido²².

El tratamiento no está bien establecido en este grupo de edad. Los bifosfonatos, en caso de que se considere un tratamiento de osteoporosis, deben ser utilizados con precaución. En cualquier caso, como siempre, hay que asegurar una dosis diaria adecuada de calcio y vitamina D, con suplementos si fuera necesario. La dosis de calcio sería la misma que para el grupo de edad correspondiente del paciente, mientras que la vitamina D recomendable es cuatro veces mayor de la correspondiente a su grupo de edad. Cualquier déficit hormonal, incluyendo hormonas sexuales, debe ser detectado y corregido si es posible de la manera más apropiada³⁸.

ACTUACIÓN PRÁCTICA ASISTENCIAL

Desde el punto de vista asistencial, el manejo práctico de la osteoporosis inducida por glucocorticoides debería ser inicialmente la misma que ante cualquier otro paciente con riesgo de padecer osteoporosis, aunque con ciertas matizaciones en el planteamiento terapéutico (Tabla 3).

Cualquier paciente con riesgo de osteoporosis debería ser evaluado correctamente en la primera visita sobre los posibles factores de riesgo para la misma. Se debería tener constancia del peso corporal y altura del paciente y también puede ser recomendable examinar la fuerza, masa y capacidad musculares, el equilibrio y estado sensorial como la visión, audición y percepción artrocinética para evaluar el riesgo de caídas.

Junto a la evaluación clínica, se realizará la correspondiente evaluación analítica, radiológica, con al menos la proyección lateral de columna vertebral dorsal y lumbar para evaluar el estado fractuario, y una medición densitométrica, de columna lumbar y cadera a ser posible. De esta manera se consigue una aproximación al riesgo de osteoporosis y de fracturas de naturaleza osteoporótica.

Tanto el seguimiento densitométrico como radiológico, y quizá el análisis de algunos marcadores óseos, puede contribuir a valorar de forma más completa la eficacia de un determinado plan terapéutico.

Tabla 3. Actuación práctica asistencial en osteoporosis inducida por glucocorticoides*.

<i>Paciente de riesgo</i>	
Glucocorticoides sistémicos > 4mg/día prednisona o equivalente, > 3 meses.	
1º.	Evaluación clínica, analítica, Rx, DEXA: riesgo osteoporosis/fracturas, descartar otras causas de osteoporosis secundaria si indicado en cada caso.
2º.	Recomendaciones generales y medidas no farmacológicas en todos los pacientes, incluyendo ingesta adecuada de calcio y suplementos de vitamina D.
3º.	Individualizar el tratamiento farmacológico (edad, sexo, estado hormonal, otras causas concomitantes de osteoporosis), iniciar si: <ul style="list-style-type: none"> • Suficientes factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. • Existencia previa de fracturas por fragilidad (osteoporóticas). • Valor de la Densitometría Osea: T-score $\leq$ 1 DE. A ser posible, valoración desde el inicio de la terapia corticosteroidea.
4º.	Revisión (al menos clínica, analítica y Rx) a los 6-12 meses, el 1º año, y luego cada 1-2 años. Evaluación densitométrica cada 1-2 años. Reevaluar el plan terapéutico y cambio del mismo si nuevas fracturas (clínicas o morfométricas) o deterioro de los valores T-score (>3% en columna lumbar y/o >6% en cadera, respecto a la basal).
5º.	Mantener el tratamiento durante la corticoterapia, salvo contraindicaciones o intolerancias, y al menos durante 1-3 años tras su retirada.

* Guía modificada a partir de las diferentes recomendaciones citadas en el texto.

En todos los pacientes se indicarán, desde un principio, las medidas básicas no farmacológicas comentadas.

Hay que asegurar en todos los casos una ingesta adecuada de calcio, para lo cual es necesario recurrir casi con toda seguridad a los suplementos farmacológicos, y de vitamina D según las necesidades de cada paciente, en base a los niveles séricos de calcidiol.

Se deben diagnosticar y tratar específicamente otras causas diferentes de osteoporosis.

El tratamiento medicamentoso debe ser individualizado, basándose en distintas situaciones clínicas, como: (a) el estado de riesgo de osteoporosis o la existencia ya de la misma, con o sin fracturas osteoporóticas; (b) la terapia con glucocorticoides, en cuanto a dosis y duración mínima a partir de la cual decidir una actitud terapéutica más compleja; (c) el sexo y el estado hormonal, si se trata de un varón, una mujer premenopáusica o postmenopáusica; y (d) la edad, con especial atención a las particularidades de los niños. En relación con el tratamiento con glucocorticoides, podemos encontrarnos

tres situaciones básicamente: (a) pacientes a los que se va a iniciar un tratamiento con glucocorticoides; (b) pacientes que los evaluamos por primera vez cuando llevan ya un tiempo con glucocorticoides; y (c) pacientes que han recibido con anterioridad un tratamiento con dosis altas y/o prolongadas de glucocorticoides.

Aunque no existen unas pautas firmemente establecidas y consensuadas, varios grupos de estudio, como el del Colegio Americano de Reumatología¹³ o el Grupo Canadiense³⁸, entre otros, han establecido y propuesto varias directrices para minimizar el efecto nocivo de los glucocorticoides sobre el hueso, por lo que no está justificado el nihilismo terapéutico. Tampoco lo justifica el deseo de evitar añadir más medicación. En este sentido, una buena comunicación médico-paciente, explicando y haciendo comprender la importancia y utilidad de estas medidas contribuye a la implicación responsable del paciente en su tratamiento.

Primeramente, hay que intentar utilizar los corticoides de la manera más correcta posible como valorar su indicación de forma estricta y, en caso de administrar-

los, hacerlo a la dosis y duración menor posible, intentando utilizar las vías tópicas o locales y optar, cuando se pueda, por el tipo de corticoide menos nocivo.

Aunque en debate, una dosis de prednisona, o equivalente, menor de 2,5 mg/día, y posiblemente menor de 4 mg/día, no parece tener efectos relevantes sobre el esqueleto. Cuando además se puede prever con cierta seguridad, lo cual no es habitual, que la duración del tratamiento va a ser menor de tres meses, es posible que sea suficiente con aplicar únicamente las medidas generales con carácter preventivo, incluyendo naturalmente los suplementos adecuados de calcio y vitamina D, el tiempo que sea preciso según las condiciones individuales de cada paciente, pero al menos mientras se mantengan los glucocorticoides y posiblemente recomendable durante un año.

Si se prevé que el tratamiento con glucocorticoides va a durar tres o más meses, o si éste se ha prolongado ya durante este tiempo y no se ha pautado aún ningún tratamiento, se recomienda añadir agentes antirresortivos, fundamentalmente si la dosis de glucocorticoides es mayor o igual a 5 mg diarios de prednisona o equivalente. En estos casos se puede optar como primera elección por los bifosfonatos orales, salvo contraindicaciones, intolerancias conocidas o rechazo del paciente, debido a las particularidades de su administración, y entre ellos preferentemente risedronato (5 mg/día ó 35 mg semanales) o alendronato (10 mg/día ó 70 mg semanales), quedando en segunda línea el etidronato cíclico.

En mujeres premenopáusicas se debe plantear con precaución la utilización de bifosfonatos, recomendándose el uso de medidas anticonceptivas si fuera el caso, u optar por otros tratamientos si se desea la concepción, debido a la posible interferencia de dicha medicación en el desarrollo normal del feto durante o después de su administración¹³.

Como alternativa, dispondríamos de la calcitonina vía nasal (200 UI al día).

El Colegio Americano de Reumatología¹³ ha recomendado ofrecer, tanto en hombres como en mujeres con tratamien-

to prolongado con glucocorticoides a dosis de 5 mg o más de prednisona diarios, la terapia hormonal sustitutiva correspondiente cuando exista déficit de hormonas sexuales, siempre y cuando no existan contraindicaciones y se sopesen en cada caso ventajas e inconvenientes de la misma. En el caso de las mujeres postmenopáusicas una alternativa posiblemente válida sea el raloxifeno, en los casos que se rechacen o no se crean recomendables los tratamientos previamente comentados.

Si se detecta hipercalcemia se debería restringir la ingesta excesiva de sal en la dieta y, si no fuera suficiente, añadir al tratamiento tiazidas a la dosis más baja posible.

La medición de la densidad mineral ósea por DEXA axial podría modificar en parte el planteamiento realizado, de modo que en los pacientes con densidad mineral ósea baja, con valores de t-score de -1 DE, podría indicarse tratamiento con bifosfonatos u otros fármacos alternativos, aún en el supuesto de no recibir glucocorticoides durante más de tres meses. Y a la inversa, si el resultado es normal, por encima de dicho valor, es posible que las medidas generales no farmacológicas y la administración de calcio y vitamina D sean inicialmente suficientes, salvo que estas condiciones cambien durante la evolución.

Las medidas consideradas en cada caso deben ser mantenidas mientras dure el tratamiento con glucocorticoides, y podría ser recomendable continuar durante varios años más, hasta tres años según algunos autores³⁸, en los pacientes con densidad mineral ósea baja, salvo que por la situación individual esté indicado un tratamiento más prolongado.

Mientras el paciente esté recibiendo terapia con corticoides, es aconsejable un seguimiento del mismo con evaluaciones periódicas, la primera al menos al año de iniciado el plan terapéutico y posteriormente anuales o bianuales, que incluyan un examen clínico, analítico, radiológico y densitométrico, con el fin de valorar tanto los efectos secundarios de la corticoterapia como la eficacia del tratamiento aplicado para prevenir la osteoporosis inducida por la misma, o sus consecuencias,

las fracturas. Se considera, desde el punto de vista de la densitometría ósea, como ineficacia del tratamiento una pérdida de densidad ósea mayor del 3% al nivel de columna lumbar y/o mayor del 6% en cadera respecto a la basal³⁸. También, posiblemente, si aparecen nuevas fracturas osteoporóticas, clínicas o simplemente morfométricas. En estos casos, se debe plantear un cambio en la estrategia inicial, con posibilidad de cambiar el fármaco elegido o, quizá, añadir uno nuevo, aunque no hay evidencia de su beneficio. Como alternativa al tratamiento antirresortivo en sí, podría plantearse agentes anabolizantes, y entre ellos la terapia con análogos de la PTH de administración intermitente es posible que sea la opción más prometedora.

Si el paciente ha dejado de recibir glucocorticoides, el planteamiento preventivo o terapéutico de osteoporosis debe ser el mismo que para otros enfermos en los que se quiere o debe evaluar dicha condición, teniendo en cuenta el factor de riesgo que supone el tratamiento previo con corticoides.

CONCLUSIONES

Los glucocorticoides son uno de los fármacos más utilizados en la práctica médica. La osteoporosis que se produce con el uso prolongado de los mismos constituye su principal efecto adverso, tanto por su frecuencia como por sus consecuencias clínicas, las fracturas secundarias con la discapacidad funcional resultante. Esto acontece de forma temprana, pudiendo manifestarse ya en los 3 a 6 primeros meses de tratamiento. Afecta predominantemente al hueso trabecular, con especial repercusión al nivel vertebral. Los glucocorticoides ejercen un efecto deletéreo sobre el sistema musculoesquelético, de manera fundamental sobre el metabolismo óseo y mineral a través de múltiples y muy variados mecanismos patogénicos, destacando la acción inhibidora, directa y predominante, sobre la formación ósea. Dado el problema de salud que supone y sus repercusiones clínicas y socioeconómicas, es imprescindible aplicar una actitud activa en su prevención

y tratamiento, en niveles más óptimos de los aplicados en la actualidad.

El manejo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides comienza por un uso correcto de los mismos, indicándolos de modo apropiado y administrándolos de la forma menos nociva posible. Todo paciente que reciba o vaya a recibir corticosteroides a dosis igual o mayor de 5 mg diarios de prednisona o equivalente durante más de 1 a 3 meses debe ser correctamente evaluado en cuanto al riesgo de osteoporosis o de sufrir fracturas por la misma, debe recibir las recomendaciones higiénico-dietéticas y posturales apropiadas para cualquier paciente con esta condición, y se le debe asegurar además una aportación adecuadas de calcio y vitamina D. Será recomendable añadir agentes farmacológicos, con carácter preventivo o terapéutico. Actualmente los de mejor disposición son los antirresortivos, fundamentalmente los bifosfonatos orales. Como alternativas, la calcitonina intranasal, así como la terapia hormonal sustitutiva, tanto en varones con hipogonadismo como en mujeres postmenopáusicas, en las que se puede optar por el empleo, más cómodo, de moduladores selectivos de receptores estrogénicos, como raloxifeno.

Es recomendable realizar una densitometría ósea axial al inicio del tratamiento. Puede ser además útil, junto con otros parámetros, principalmente radiológicos, en la valoración de la efectividad del tratamiento planificado.

De cualquier modo, la osteoporosis inducida por corticoides sigue siendo un problema médico con muchas cuestiones por esclarecer, que precisa nuevas revisiones. Será necesario, entre otras cosas, encontrar nuevas terapias que mejoren la efectividad conseguida con las actuales y así minimizar las repercusiones negativas que tiene para la salud de los pacientes la terapia crónica con glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. SAAG KG, KOEHNKE R, CALDWELL JR, BRASINGTON R, BURMEISTER LF, ZIMMERMAN B et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96: 115-123.

2. NOLLA JM, GÓMEZ-VAQUERO C, ROMERA M, ROIG-VILASECA D, ROZADILLA A, MATEO L et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol* 2001; 28: 2289-2293.
3. CLOWES JA, PEEL N, EASTELL R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 326-332.
4. REID IR, HEAP SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2545-2548.
5. RAMSEY-GOLDMAN R. Missed opportunities in physician management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3115-3120.
6. LUKERT BP, RAISZ LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-357.
7. LANE NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 235-253.
8. WALSH LJ, WONG CA, PRINGLE M, TATTERSFIELD AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br Med J* 1996; 313: 344-346.
9. CASEBEER L, JAMES N. Practice pattern variation in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 453-457.
10. MUDANO A, ALLISON J, HILL J, ROTHERMEL T, SAAG K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol* 2001; 28: 1298-1305.
11. SMITH MD, CHEAH SP, TAYLOR K, AHERN MJ. Prevention of corticosteroid induced osteoporosis in inpatients recently discharged from a tertiary teaching hospital. *J Rheumatol* 2001; 28: 566-570.
12. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-1801.
13. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
14. CANALIS E, GIUSTINA A. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5681-5685.
15. ORTH DN. Glucocorticoid effects on bone, muscle and connective tissue. 2003UpToDate. Version 11.1. November 6, 2002. <http://www.uptodate.com>.
16. MANOLAGAS SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
17. MANOLAGAS SC. Corticosteroids and fractures: a close encounters of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1001-1005.
18. WEINSTEIN RS, NICHOLAS RW, MANOLAGAS SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-2912.
19. CARBONARE LD, ARLOT ME, CHAVASSIEUX PM, ROUX JP, PORTERO NR, MEUNIER PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 97-103.
20. MANKIN HF. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479.
21. BOLON B, SHALHOUB V, KOSTENIUK PJ, CAMPAGNUOLO G, MORONY S, BOYLE WJ et al. Osteoprotegerin, an endogenous anti-osteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3121-3135.
22. ROSEN HN. Glucocorticoids and osteoporosis: Pathogenesis and clinical features. 2003 UpToDate. Version 11.1. November 6, 2002. <http://www.uptodate.com>.
23. RUBIN MR, BILEZIKIAN JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: A re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4033-4041.
24. LANE NE, SANCHEZ S, MODIN GW, GENANT HK, INI E, ARNAUD CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-1633.
25. BUCKLEY LM. Clinical and diagnostic features of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 Suppl 21: S41-43.
26. TSUGENO H, FUJITA T, GOTO B, SUGISHITA T, HOSAKI Y, ASHIDA K et al. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-

- induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 650-656.
27. VAN STAA TP, LEUFKENS HGM, ABENHAIM L, ZHANG B, COOPER C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
28. NOLLA JM, FYTER J, GÓMEZ VAQUERO C, MATEO L, VALVERDE J, ROIG ESCOFET D. Osteoporosis en las artropatías inflamatorias. *Semin Fund Esp Reumatol* 2001; 2: 317-326.
29. KATSURA H, KIDA K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949-1955.
30. ZELISSEN PM, CROUGHS RJ, VAN RIJK PP, RAYMAKERS JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 207-210.
31. BUCKLEY LM, LEIB ES, CARTULARO KS, VACEK PM, COOPER SM. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055-1059.
32. FIGUEROA M. ¿Es aceptable la relación eficacia/efectos adversos de la corticoterapia prolongada en el tratamiento de la artritis reumatoide? *Semin Fun Esp Reumatol* 2001; 2: 313-316.
33. ELMSTAHL S, EKSTROM H, GALVARD H, JOHNNELL O, GERHARDSSON DE VERDIER M, NORJAVAARA E. Is there an association between inhaled corticosteroids and bone density in postmenopausal women? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 91-96.
34. VAN STAA TP, LEUFKENS HGM, COOPER C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 581-588.
35. CACOUB P, CHEMAL K, KHALIFA P, WECHSLER B, DE GENNES C, BELMATOUG N et al. Deflazacort versus prednisone in patients with giant cell arteritis: effects on bone mass loss. *J Rheumatol* 2001; 28: 2474-2479.
36. ADACHI JD, BENSEN WG, BROWN J, HANLEY D, HODSMAN A, JOSSE R et al. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387.
37. COHEN S, LEVY RM, KELLER M, BOLING E, EMKEY RD, GREENWALD M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A 12 month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-2318.
38. ADACHI JD, OLSZYNSKI WP, HANLEY DA, HODSMAN AB, KENDLER DL, SIMINOSKI KG et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 228-251.
39. ROUX C, ORIENT P, LAAN R, HUGHES RA, ITTNER J, GOEMAERE S et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss: Ciblos Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1128-1133.
40. PITT P, LI F, TODD P, WEBBER D, PACK S, MONIZ C. A doubled-blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 52: 351-356.
41. SAAG K, EMKEY R, SCHNITZER T, BROWN JP, HAWKINS F, GOEMAERE S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
42. ADACHI JD, SAAG KG, DELMAS PD, LIBERMAN UA, EMKEY RD, SEEMAN E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids: a randomized double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-211.
43. REID DM, HUGHES RA, LAAN RF, SACCO-GIBSON NA, WENDEROTH DH, ADAMI S et al. Efficacy and safety risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-1013.
44. BOUTSEN Y, JAMART J, ESSELINCKX W, DEVOGELAER JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 104-112.
45. SCHNITZER T, BONE HG, CREPALDI G, ADAMI S, MCCLUNG M, KIEL D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once weekly study group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
46. BROWN JP, KENDLER MR, MCCLUNG RD, EMKEY JD, ADACHIO MA, BOLOGNESE Z et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-111.

47. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
48. LANE NE, SÁNCHEZ S, MODIN G, GENANT HK, PIERINI E, ARNAUD CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2000; 15: 944-951.
49. LINDSAY R, NIEVES J, FORMICA C, HENNERMAN E, WOELFERT L, SHEN V et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass among postmenopausal women with osteoporosis. Lancet 1997; 350: 550-555.