

Osteoporosis por esteroides. A propósito de un caso ilustrativo. Revisión de la literatura y recuento histórico

José Félix Restrepo Suárez¹, Enrique Calvo Páramo², Federico Rondón Herrera³,
Adriana Rojas Villarraga⁴, Paúl Méndez Patarroyo⁵, Antonio Iglesias Gamarra⁶

Resumen

Presentamos el caso de una paciente con neumonitis lúpica, a quien se le hizo tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, presentando desmineralización marcada de hueso a nivel de columna vertebral, con fracturas severas, de aparición rápida, el cual ilustra de manera clara los efectos secundarios de estos medicamentos sobre el hueso y la importancia de conocerlos, prevenirlos e implementar una terapia adecuada tempranamente. Hacemos una corta revisión histórica desde el inicio del descubrimiento de los glucocorticoides hasta llegar a las primeras descripciones sobre efectos secundarios de estos medicamentos, en especial la osteoporosis; analizamos la epidemiología, la etiopatogénesis y las formas de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Palabras Clave: Glucocorticoides, osteoporosis.

Summary

We present a case of lupus pneumonitis in a woman, who received high doses of glucocorticoids

as part of her treatment, and who presented severe bone demineralization of in the spine with fractures, of rapid development, that illustrate clearly the side effect of these drugs over the bone and the importance of recognize, prevent and treat it early and appropriately. We make also a short historical revision since the discovery of glucocorticoid until the first descriptions about the side effects of these drugs, in special the osteoporosis. We also analyze the epidemiology, the etiopathogenesis and the form to prevent and treat the glucocorticoid induced osteoporosis.

Key Words: Corticosteroids, osteoporosis.

Presentación del caso clínico

Mujer de 19 años, estudiante de segundo semestre de una carrera técnica en el SENA quien presentó tres años atrás eritema malar, fotosensibilidad, dolor y edema articular comprometiendo en forma simétrica manos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, carpos, codos, rodillas y cuello de pies, dolor en hombros y cadera limitándola funcionalmente en forma severa; adicionalmente presentó derrame pulmonar. Tenía pruebas inmunológicas de julio de 2001 encontrando ANAs 1: 2560 moteado y 1: 320 citoplasmático, anticuerpos anti Ro 89. 6EU, anti Sm 190. 7EU, anti RNP 318. 3EU, anti DNA positivo y consumo de la fracción C4 del complemento y proteína C reactiva elevada.

Inicialmente fue valorada por dermatología iniciando prednisona y cloroquina, con diagnóstico de Lupus

1 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
2 Profesor Asistente de Radiología. Universidad Nacional de Colombia.
3 Profesor Asistente de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
4 Residente de IV año de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
5 Residente de IV año de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
6 Profesor titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Eritematoso Sistémico, pero no siguió un tratamiento ni seguimiento regular.

Como antecedentes de importancia es GPO con amenorrea de un año de evolución y la madre de la paciente sufre de Lupus Eritematoso Sistémico. La paciente fue intervenida quirúrgicamente en agosto de 2001 por peritonitis secundaria a apendicitis durando casi dos meses hospitalizada y gran parte de este tiempo en la Unidad de Cuidado Intensivo. En abril de este año fue hospitalizada por síndrome febril prolongado, disnea de medianos esfuerzos y edema articular. Durante esta hospitalización se realizó estudio radiológico de tórax donde se aprecia disminución del volumen pulmonar del hemitórax derecho con infiltrados de tipo intersticial en la base del mismo hemitórax, ecocardiografía transtóraca dentro de límites normales, curva de flujo volumen con un patrón restrictivo, sedimento urinario anormal por proteinuria de 75mg/dl, leucocitos de 20-25xC, hematíes 20-25xC, cilindros granulosos 0-2xC y hialinos 2-4xC, anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM negativos (Tablas 1 y 2) y por la presencia de adenomegalias cervicales anteriores se le realiza biopsia de ganglio linfático que fue informada con algunos acúmulos linfoides y descartando malignidad. Fue dada de alta un mes después tomando prednisona a dosis de 45 mg al día, cloroquina 250 mg al día e isoniazida a dosis profilácticas de 300 mg al día, sin fiebre y con diagnóstico de egreso de neumonitis lúpica.

Fue vista por el Servicio de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia en el servicio de con-

sulta externa de la Clínica Carlos Lleras el 4 de julio de 2002 encontrando severos signos de hipercortisolismo por fascies cushingoide, congestión facial, obesidad centrípeta, signo de la joraba de búfalo, aumento de la cifosis dorsal, atrofia en extremidades y atrofia cutánea, por lo cual se inicia disminución gradual de prednisona hasta 30 mg al día y se solicita depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas y estudios radiológicos de columna dorsolumbar. Asiste a la consulta por segunda vez el 27 de septiembre de 2002 refiriendo dolor intenso e incapacitante a nivel de columna dorsal baja y región lumbar con irradiación en banda hacia región anterior en forma bilateral. Este dolor limitaba parcialmente las actividades cotidianas básicas y le impedía la asistencia al estudio. Al examen físico se aprecia aumento de la cifosis dorsal y disminución de la lordosis lumbar con intenso dolor a la palpación a nivel de T8 a L2 con gran limitación por dolor exquisito.

El estudio radiológico de columna dorsolumbar mostró fracturas por acúñamiento grado uno a nivel de T5 y de T10 a L1 y grado tres a nivel de T7, fracturas bicóncavas grado uno a nivel de T3, T5, T8 a T11, grado dos en T12 y L1 y llama la atención un grueso borde esclerótico en el borde superior del cuerpo vertebral de L1, bordes inferiores de los cuerpos vertebrales de T11 y T12 y un borde esclerótico más delgado en cara superior de T10 a T12 y carillas inferiores de los cuerpos vertebrales de T10 y T11 (Figuras 1 a 3).

Tabla 1. Pruebas inmunológicas realizadas

	Julio de 2001	Abril de 2002
ANAs	1: 2560 moteado	
	1: 320 citoplasmático	
anti Ro (VR <80EU)	89. 6 EU	
anti La (VR <80EU)	8. 2 EU	
anti Sm (VR <80EU)	190. 7 EU	
anti RNP (VR <80EU)	318. 3 EU	
anti DNA (VR <80EU)	Positivo +++	
C3 (85-120 mg/dl)	109 mg/dl	
C4 (12-20 mg/dl)	9 mg/dl	
RA test	Negativo	
Anti cardiolipina IgG (VR <20 UGPL/ml)		17. 1 UGPL/ml
Anti cardiolipina IgM (VR <20 UMPL/ml)		5. 6 UMPL/ml

Tabla 2. Pruebas de Laboratorio

	Julio de 2001	Mayo de 2002
Proteína C reactiva (VR <6 mg/dL)	12 mg/dL	
Parcial de Orina		
· Proteínas		75mg/dL
· Eritrocitos		150 por mL
Sedimento urinario		
· Células epiteliales bajas		6-10xC
· Leucocitos		20-25xC
· Hematíes		20-25xC
· Bacterias		++
· Moco		++++
· Cilindros granulosos		0-2xC
· Cilindros hialinos		2-4xC

Discusión

En el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los glucocorticoides (GC) constituyen un papel fundamental por su potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora, pero su utilidad se puede ver cuestionada por la presencia de efectos adversos que en algunos casos pueden ser peores que la enfermedad misma. Está muy bien establecido que los GC inducen pérdida ósea y favorecen la aparición de fracturas, con la incapacidad consiguiente y altos costos en su atención.

El caso presentado aquí de una paciente con neumonitis lúpica, a quien se le hizo tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, presentando desmineralización marcada de hueso a nivel de columna vertebral, con fracturas severas y de aparición rápida, ilustra de manera clara los efectos secundarios de estos medicamentos sobre el hueso y la importancia de conocerlos, prevenirlos e implementar una terapia adecuada tempranamente. Hacemos una corta revisión histórica desde el inicio del descubrimiento de los glucocorticoides hasta llegar a las primeras descripciones sobre efectos secundarios, en especial la osteoporosis.

Historia

Los glucocorticoides (GC) fueron utilizados por primera vez hace más de 50 años en la Clínica Mayo

en Rochester para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) por Philip Hench y sus colaboradores. Desde entonces, innumerables estudios se han realizado donde se demuestran los beneficios, así como las desventajas de usarlos en la AR y otras enfermedades inflamatorias¹⁻³.

De acuerdo con la narración de Philip S. Hench, realizada en Estocolmo el 11 de diciembre de 1950 al recibir el Premio Nobel de Medicina y con su relato en mayo de 1953, la historia de los esteroides empieza cuando él observó el 4 de abril 1929 un paciente en la Clínica Mayo quien expresaba que la inflamación articular que padecía mejoraba después de un episodio de ictericia, y que la sintomatología reaparecía con la mejoría de la misma; así mismo observó mejoría de la artritis durante el embarazo. El Dr. Hench consideró que existía una sustancia X, que podría ser una hormona común a ambos sexos, que era la responsable del efecto antirreumático y antialérgico⁴⁻⁶ en las pacientes embarazadas o con ictericia.

En mayo de 1948, los colaboradores del Dr. Hench, especialmente los doctores Kendall y Harold L Mason, lograron sintetizar una pequeña cantidad de 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona, llamada "Componente E" derivada de la bilis. En septiembre de 1948, los Drs. Hench, Slocumb y Polley les suministraron este Componente E a varios pacientes con AR.

La cortisona fue utilizada en una mujer casada de 29 años que tenía una artritis reumatoide de cuatro años y medio de evolución; en los estudios de rayos X se observaron cambios destructivos en cadera derecha y muchas articulaciones además de inflamadas, se encontraban rígidas. Debido a la incapacidad de la paciente fue hospitalizada el 20 de septiembre de 1948 y el día 21 de septiembre de 1948 por primera vez se utiliza la cortisona en una paciente con una enfermedad reumática. Se le inició tratamiento con 100 mg IM del Com-



Figura 1. Condensación periférica del borde superior del cuerpo vertebral de L1, de los bordes inferiores de los cuerpos vertebrales de T11 y T12, así como de los bordes superiores de T10 a T12 y carillas inferiores de los cuerpos vertebrales de T10 y T11. Estos cambios que conducen a unos márgenes vertebrales superior e inferior radiodensos, son una característica de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

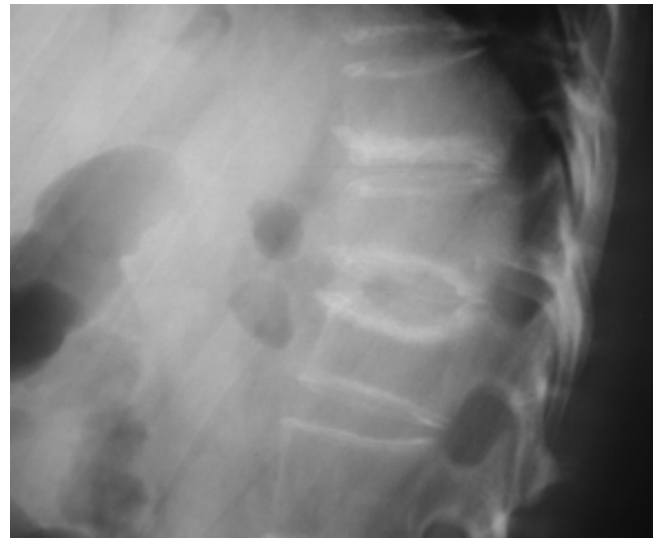


Figura 2. Fracturas por acuñamiento grado uno a nivel de T10 a L1.

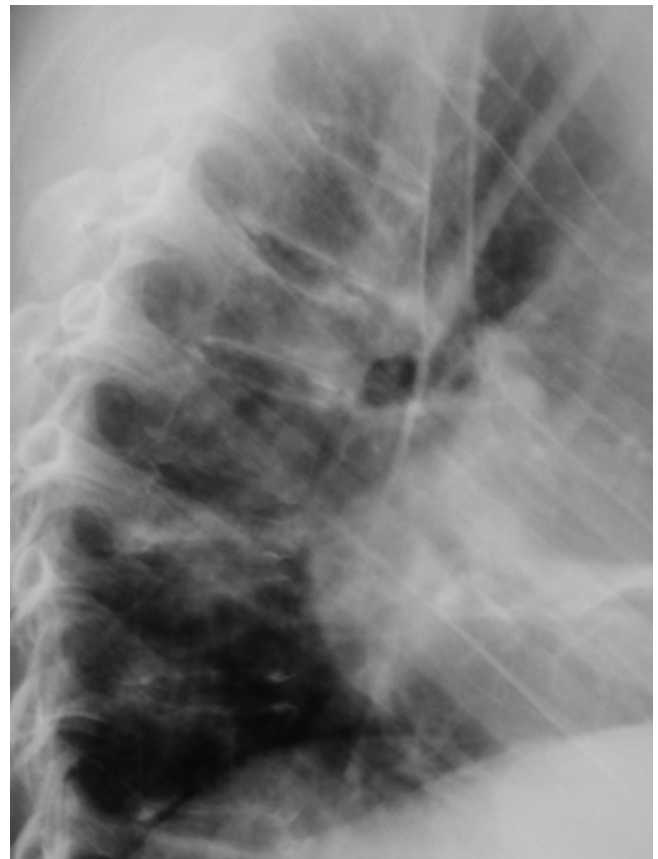


Figura 3. Fractura por acuñamiento grado uno de T5.

puesto E. El día 24 de septiembre la paciente pudo levantarse, caminar y mejorar su orexia. El día 27 de septiembre, una semana después del inicio del tratamiento con el Compuesto E, la mejoría de las manifestaciones articulares, la rigidez muscular y el dolor mejoraron espectacularmente. Ocho días se mantuvo la terapia con una dosis de 100 mg/día, cuatro días con 50 mg/día y luego a 25 mg/día, con esta dosis hubo una recaída. La alegría y el entusiasmo de Hench y col fue grande. La administración de la cortisona en forma de acetato resultó en una pronta mejoría de las manifestaciones esqueléticas, constitucionales y de laboratorio. Los investigadores observaron la recaída al suspender la cortisona dos a cuatro días después y describieron los signos del hiperadrenalismo con la administración prolongada y su mejoría al discontinuarla. Después de esto, el Dr. Hench escribió: "El efecto antirreumático del Componente E es distinto a todos los remedios conocidos hasta ahora, excepto la ictericia y el embarazo"⁷⁻¹².

En marzo de 1949 los doctores Hench, Slocumb y Polley recibieron del Dr. Harold Hailman de los Laboratorios Upjohn otro compuesto derivado de la corteza adrenal que se denominó Compuesto F de Kendall (o hidrocortisona) y que también se utilizó en otro paciente con artritis por dos semanas, cuyos efectos fueron comparables al Compuesto E y a la ACTH¹³.

Con el fin de asegurarse de estos hallazgos antes de su publicación oficial, el Dr. Hench invitó a cinco investigadores de artritis de varias ciudades norteamericanas para que observaran de primera mano a dos pacientes con AR sometidos al tratamiento con el Componente E. La demostración fue muy convincente y estos investigadores fueron invitados a utilizar el nuevo tratamiento durante dos semanas en dos pacientes de su propia localidad y a informar los resultados en forma independiente en el Séptimo Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas de la ciudad de Nueva York, que se considera como el aporte más importante al conocimiento de las enfermedades reumáticas.

En el año 2002 se cumple el 52 aniversario de la entrega del Premio Nobel de Medicina al Dr. Hench y sus colaboradores Kendall y Reichstein por el descubrimiento del tratamiento de las enfermedades reumáticas con glucocorticoides.

Louis J. Soffer, Marvin F. Levitt y George Baehr¹⁴ del Mount Sinai de New York utilizaron cortisona y

ACTH en 34 pacientes con varias enfermedades (14 pacientes con lupus, 6 con hipertiroidismo, 2 con poliarteritis nodosa, 4 con artritis reumatoide, 1 con dermatomiositis, 1 con síndrome nefrótico, 1 con glomerulonefritis crónica, 1 con síndrome de Löeffler, 1 con pénfigo, 1 caso de esclerodermia y 2 con fiebre reumática). Utilizaron 150 a 200 mg/día y 100 a 150 mg de ACTH, se administraron en cuatro dosis. Los pacientes se trataron por dos a cuatro semanas, la mejoría se presentó rápidamente con la mayoría de los síntomas; la leucopenia, la trombocitopenia y la nefritis mejoraron, pero al suspender el tratamiento se producía una recaída para el ACTH entre las 12 a las 18 horas de la suspensión y con la cortisona a los dos a cuatro días. Once de los catorce pacientes de lupus respondieron adecuadamente a los esteroides y en los casos con leucopenia, trombocitopenia y nefritis el tratamiento se prolongó hasta por siete meses. Este grupo de investigadores describió por vez primera las complicaciones de los esteroides como hipertensión, depresión, convulsiones, pigmentación, hirsutismo, estrías, insuficiencia cardíaca congestiva, alcalosis y diabetes. En 1954 Soffer, Elster y Hamerman¹⁵ informaron sobre 32 pacientes (6 hombres y 26 mujeres) tratados con cortisona y ACTH, algunos de los cuales tenían 40 meses de observación, cuyas edades oscilaban entre 11 a 60 años. Describieron otras complicaciones de los esteroides como el síndrome de Cushing, las infecciones, el acné, la alopecia, el hirsutismo, la alcalosis metabólica, las estrías abdominales, la diabetes, la úlcera péptica y describen tres casos de OSTEOPOROSIS, además describieron la fractura por compresión a nivel de la primera vértebra lumbar y la XII vertebral dorsal, es decir, mencionan por primera vez la OSTEOPOROSIS inducida por esteroides y utilizan para ello la metiltestosterona para el dolor, pero hacen hincapié en que no hay mejoría radiológica, pero sí del dolor.

Con el entusiasmo por los efectos antiinflamatorios de la cortisona, también creció el desencanto por los efectos potencialmente serios e indeseables, no obstante la importancia del descubrimiento de los GC, va mucho más allá del interés como antirreumático. Este hecho cambió para siempre la investigación médica y abrió las puertas a la investigación de la inflamación, la inmunología, con la participación de la bioquímica y la genética en las enfermedades reumáticas.

Epidemiología

Sin tener en cuenta la edad, sexo o raza, el tratamiento con GC disminuye rápidamente la masa ósea en los primeros doce meses, la cual puede ser parcialmente reversible al discontinuar la terapia. No hay un acuerdo unánime acerca de que sean los corticoides, los únicos responsables de esta pérdida, se implican factores predisponentes, como baja ingesta de calcio, inmovilización, postmenopausia y factores dependientes de la enfermedad y de su tratamiento.

Los GC constituyen el principal factor de pérdida ósea, existiendo controversia sobre la dosis que produce pérdida ósea; algunos autores indican que dosis mayores a 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente aumentan la pérdida ósea fisiológica, y que dosis menores o iguales a 7,5 mg/día se consideran de relativa seguridad en su acción sobre el hueso y es la que menos se asocia con osteoporosis clínicamente significativa¹⁶⁻¹⁷.

La administración en días alternos no previene la pérdida ósea y su uso por vía intra-articular no parece tener efectos sistémicos.

Es importante considerar los efectos propios de las enfermedades reumáticas como consecuencia de la inflamación e inmunosupresión, así como de las disfunciones hormonales, de las drogas utilizadas, y las características individuales de cada paciente como el peso, la predisposición genética, etc.

Los GC usados generalmente son los de vida media corta e intermedia como la hidrocortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort y triamcinolona. El deflazacort, corticoide de tercera generación, tiene menos efectos secundarios sobre el metabolismo óseo, el crecimiento y el metabolismo de los hidratos de carbono.

Aunque hay acuerdo general sobre la utilidad de los GC, así como sobre los riesgos para el sistema óseo, ni los reumatólogos ni otros especialistas del área de medicina interna utilizan en forma sistemática medidas de prevención para la pérdida ósea mediada por los GC. En un estudio realizado en Nottingham (Reino Unido), se encontró que el 0,5% de la población utiliza GC en forma crónica, de éstos sólo el 14% había recibido alguna medida profiláctica en 4 años¹⁸, y para hacer las cosas peores, en el subgrupo de mujeres mayores de 45

años en terapia con GC, sólo un 10% recibía terapia hormonal de reemplazo.

En un estudio de pacientes con AR, se encontró que el 25% de usuarios de GC presentó fracturas, comparado con el 15% en los no usuarios¹⁹, el estudio de Saag mostró que las fracturas son el efecto adverso más serio en los pacientes recibiendo GC²⁰, lo cual ha sido confirmado por otros²¹.

Entre el 30 y el 50% de pacientes presenta fracturas a los 10 años de tratamiento con GC, 30% de la masa ósea trabecular se pierde en los primeros meses de tratamiento y la densidad mineral ósea está disminuida entre un 10 y 20% en los pacientes usuarios de GC comparado con los que no los usan²².

Efectos de los GC sobre el hueso

Etiopatogenia

Los GC producen pérdida ósea por medio de varios mecanismos que afectan las células óseas, la homeostasis del calcio, la secreción de hormonas sexuales, las prostaglandinas, factores de crecimiento y los relacionados con la enfermedad y el paciente. En la tabla 3 podemos observar los mecanismos más importantes involucrados en la pérdida ósea mediada por GC.

IGF-1: Factor de crecimiento semejante a la insulina 1; **TGB-β:** Factor de crecimiento transformante β; **PgE-2:** Prostaglandina E 2; **IL-1:** Interleuquina 1; **IL-6:** Interleuquina 6; **FNT-β:** Factor de necrosis tumoral b.

Las áreas esqueléticas con mayor proporción de hueso trabecular son las que primero se afectan: Columna vertebral, cadera, radio distal, pelvis y costillas. Los GC producen un desacople en el remodelado óseo, es decir, un aumento en la resorción y disminución en la formación. El número de osteoclastos aumenta, disminuye la síntesis proteica de los osteoblastos, hay reducción en los niveles de esteroides sexuales y gonadotropina e interferencia con las citoquinas, los factores de crecimiento y de regulación óseos²³.

La disminución de la absorción de calcio y fosfato en la luz intestinal debida a los GC conduce a hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Los GC incrementan la sensibilidad de los osteoblastos a la PTH. El hiperpa-

Tabla 3. Etiopatogenia de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

1. Efecto sobre las células óseas

- Inhibición directa de los osteoblastos
- Inhibición de los precursores de los osteoblastos

2. Efectos sobre la homeostasis del calcio

- Disminución de la absorción intestinal de calcio
- Aumento de la eliminación de calcio
- Hiperparatiroidismo secundario

3. Efectos sobre las hormonas sexuales

- Inhibición de la producción de estrógenos
- Inhibición de la producción de andrógenos
- Atrofia de las glándulas suprarrenales

4. Efectos sobre prostaglandinas y factor de crecimiento

- Inhibición de IGF-1
- Inhibición de TGB- β y PgE 2

5. Factores relacionados con la enfermedad

- Citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, FNT- α .)
- Inmovilización
- Drogas: Metotrexate, ciclofosfamida, etc.

6. Factores relacionados con el paciente

- Edad, peso, talla, raza, dieta.
- Hábitos: alcohol, café, tabaquismo.
- Predisposición genética
- Menopausia y postmenopausia.

ratiroidismo secundario aumenta la resorción ósea mediada por osteoclastos sin un aumento acompañante de la formación ósea.

Un componente importante de los efectos metabólicos de los GC es la hipercalcemia mayor a 250 mg/d, posiblemente debida a disminución en la reabsorción tubular de calcio. Este efecto puede ser moderado por las tiazidas y la restricción del sodio, pero empeorado por el aumento en la ingesta del calcio²⁴.

Los efectos de los GC sobre las hormonas sexuales son claros y conducen a un aumento en la resorción ósea. Las mujeres y los hombres que reciben GC muestran disminución en la concentración de las hormonas sexuales. La inhibición de la secreción de la hormona luteinizante por los GC, impide la producción de estró-

genos por los ovarios y de testosterona por los testículos. Como consecuencia de la supresión de ACTH se produce una atrofia de las glándulas suprarrenales con disminución en la producción adrenal de hormonas sexuales²³.

Las citoquinas en conjunto tienen acciones sobre el metabolismo y remodelado óseo. En especial son importantes la interleuquina-1, la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, mediadores de la inflamación, por sus acciones inductoras de reabsorción ósea e inhibidores de la formación. Estas citoquinas estimulan la maduración y función de los osteoclastos, estimulando de esa forma un balance entre la formación y la resorción.

La prostaglandina E2 es un metabolito que promueve la síntesis de colágeno y otras proteínas del metabolismo óseo, los GC tienen efecto inhibitorio de las prostaglandinas y es probable que haya un efecto pequeño que contribuye a la osteoporosis inducida por GC²⁵.

Los GC también inhiben a los factores de crecimiento como el insulinoide (IGF)-I, el IGF-II y el de transformación (TGF- Beta), se sintetizan en las células óseas y actúan primariamente en los osteoblastos induciendo proliferación, síntesis de colágeno tipo I, de matriz osteoide y formación de hueso nuevo²⁶⁻²⁷.

Prevención y tratamiento

En el tratamiento de las enfermedades reumáticas con glucocorticoides siempre debe emplearse la mínima dosis efectiva para controlar su sintomatología y aplicar las medidas preventivas, con objeto de preservar la masa ósea, buscando reducir la osteoporosis.

Dentro de las estrategias empleadas con la administración de glucocorticoides, están la disminución de la dosis hasta llegar a la dosis más baja que controle la enfermedad y la aplicación de drogas inmunosupresoras ahorradoras de corticoides. El deflazacort, un derivado oxazolínico de la prednisona, con una acción del 90% de ésta, induce en menor grado desmineralización ósea.

El estilo de vida y los hábitos deben ser saludables. Se ha demostrado que el cigarrillo, las bebidas alcohólicas en exceso y una ingesta aumentada de café, son factores de riesgo para una baja densidad ósea y fractu-

ras. El ejercicio estimula positivamente la remodelación ósea, lo que ocasiona un incremento de la masa ósea, debiendo programar actividades diarias, evitando el sedentarismo. El consumo de calcio (1.000 mg/día) en la dieta, con una ingesta baja de sodio es necesario a lo largo del tratamiento con glucocorticoides.

Los fármacos disponibles para la osteoporosis se han utilizado en el tratamiento de la pérdida ósea inducida por esteroides con comprobada ganancia de masa ósea como tratamientos con vitamina D, reemplazo hormonal, bifosfonatos, calcitonina, flúor.

El calcitriol, la forma fisiológicamente activa de la vitamina D, sintetizada en el riñón y el alpha D-3 (alfacalcidol), un precursor de la forma activa de la vitamina D3, incrementan principalmente la absorción intestinal del calcio y previenen la pérdida ósea inducida por corticoides.

Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos: Son de elección en la paciente postmenopáusica, si se inician tempranamente son benéficos, previenen totalmente la fase de pérdida acelerada y los riesgos de enfermedad coronaria, pero la decisión del tratamiento es de la paciente, por ser una terapéutica de varios años (10 a 15 años) y con efectos adversos frecuentes. Las hormonas sexuales tienen utilidad si hay deficiencia gonadal comprobada, sea de origen involucional o inducida por los GC. En estos casos, deben ser reemplazadas siempre y cuando no estén contraindicadas en cada caso particular.

La calcitonina: Es una hormona polipeptídica secretada por la tiroides que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos, se administra por vía intranasal (100 a 200 UI día o interdiarias), un beneficio adicional es su potente efecto analgésico, mejorando el dolor y la movilidad del paciente. La calcitonina no previene fracturas y además la tolerancia por vía nasal o subcutánea no es del todo satisfactoria²⁸.

Los bifosfonatos: Tienen afinidad con la hidroxapatita, suprimen la resorción ósea mediada por los osteoclastos, el alendronato es de última generación, con mayor potencia que otros bifosfonatos como el etidronato. Estudios recientes han demostrado que el alendronato (5 mg/día o 10 mg / día), aumenta la DMO en columna vertebral y cadera, independientemente de la dosis de GC, y disminuye el porcentaje de fracturas, brindando seguridad y tolerancia.

El bifosfonato más nuevo en ingresar al armamentario de antirresortivos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por GC es el risedronato. Actualmente es el único que tiene aprobada esta indicación por parte de la FDA (5 mg/día). El residronato tiene una potencia antirresortiva mucho mayor que el etidronato y el alendronato. Hasta el momento se han publicado dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evalúan su eficacia y seguridad en pacientes usuarios de GC²⁹⁻³⁰.

En la actualidad está disponible la presentación de alendronato de 70 mg para darlo una vez a la semana, lo cual mejora el cumplimiento del tratamiento por el paciente y disminuye efectos adversos. Próximamente en nuestro país también estará disponible el residronato de 35 mg para suministrarlo una vez por semana.

La terapia de reemplazo hormonal, la calcitonina y el alendronato deben administrarse concomitantemente con calcio.

Existen sustancias que estimulan la formación ósea, como el fluoruro de sodio, que actúa sobre los osteoblastos aumentando la masa ósea, tiene pobre tolerancia por vía oral y requiere suplemento de calcio diario. Su uso actual es controversial y no se recomienda por el riesgo de fracturas no vertebrales, por su poca acción en la disminución de fracturas vertebrales y por sus efectos adversos como hemorragia gastrointestinal, dolor en los miembros inferiores, entre otros.

En la osteoporosis inducida por Glucocorticoide, el Colegio Americano de Reumatología sugirió las siguientes recomendaciones³¹.

No usar GC, si hay otra alternativa; en caso de usarlos, siempre a la mínima dosis útil, por el tiempo estrictamente necesario.

Hacer seguimiento con densitometría ósea basal y luego cada año.

Realizar ejercicios regularmente contra la gravedad (diario 40 minutos).

Terapia de reemplazo hormonal en los casos en que no esté contraindicada.

Asegurar una dosis diaria de calcio suficiente, es decir, 1,5 g/día.

Vitamina D o calcitriol diariamente a las dosis recomendadas usualmente.

Usar bifosfonatos en los pacientes de alto riesgo.

En conclusión, el uso crónico de GC para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias puede inducir una forma de osteoporosis secundaria potencialmente prevenible. El tratamiento preventivo de la osteoporosis comienza con la utilización de medidas generales, medicamentos como el calcio, vitamina D y agentes antirresortivos como la calcitonina, las hormonas sexuales o los bifosfonatos, con el fin de neutralizar los efectos adversos de estas sustancias sobre la absorción del calcio y la resorción ósea.

Referencias

- Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE, et al. Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol* 1983; 10: 713-721.
- Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol* 1997; 24 (8): 1495-1503.
- Adachi JD, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5(3): 200-211.
- Hench Ps Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effect of a hormone of the adrenal cortex)17 hydroxy – 11 dehidrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocortico – tropic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1949; 24: 181.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF, The effect of cortisone and of ACTH on rheumatoid arthritis and rheumatic fever, *Proceeding of Seventh International Congress on Rheumatic Diseases Edited by Committee on Publications, American Rheumatism Association, Philadelphia, WB Saunders, 1952, pp131-148.*
- Hench PS. A reminiscence of certain events before, during, and after the discovery of cortisone *Minn Med* 1953; 36: 705-710.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF, Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: A study in clinical physiology. *Arch Inter Med* 1950; 85: 545-666.
- Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and non – rheumatic conditions by the use of cortisone or the pituitary adrenocorticotrophic hormone: Nobel Lectures. In *les Prix Nobel en 1950. Stockholm, PA Norstedt Soner, 1951, pp 195-223.*
- Polley HF, Slocumb CH. Behind the scenes with cortisone and ACTH. *Mayo Clinic Proc* 1976; 51: 471-477.
- Polley HF. Evolution of steroids and their value in the control of rheumatic disease. *Mayo clin Proc* 1970; 45: 1-12.
- Polley HF. Discovery of anti inflammatory effects of cortisone and corticotropin. *Landmark advances in Rheumatology* 1985, pp 9-11.
- Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Inter Med* 1952; 36: 1-38
- Smyth CJ, Freyberg RH, McEwen C. *History of Rheumatology in the United States.* 1985 Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia.
- Soffer LJ, Levitt MF, Baehr G. Use of cortisone and adrenocorticotropin in disseminated lupus erythematosus. *Arch Int Med* 1950; 86: 558.
- Soffer LJ, Elster SK, Hamerman DJ, Treatment of acute disseminated lupus erythematosus with corticotropin and cortisone *AMA. Arch Int med* 1954; 93: 503.
- Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, et al: Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 535-538.
- LeBoff MS, Wade JP, Mackowiak S, et al. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 339-344.
- Walsh LJ, Wong GA, Pringle M. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross-sectional study. *BMJ* 1996; 313: 344-346.
- McDougall R, Sibley J, Haga M. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994; 21: 207-213.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low-dose long-term corticosteroids therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96: 115-123.
- Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med Sci* 1997; 313: 41-49.
- Paget SA. Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: S1-S2.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
- Adams JS, Wahl TO, Luckert BP, et al. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid-treated patients. *Metabolism* 1981; 30: 217-221.
- Blumenkrantz N, Sondergaard J. Effect of prostaglandins E1 and F1 on biosynthesis of collagen. *Nat New Biol* 1972; 239: 246
- Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem* 1994; 56: 295-302.
- Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122: 254-260.
- Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.*
- Stanley C, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-2318.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1006-1013.
- American College Rheumatology: Committee on clinical guidelines. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-1801.