

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

MARÍA LORENA BRANCE, LUCAS R. BRUN*

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la segunda causa luego de la osteoporosis post-menopáusica, y la más frecuente dentro de las causas secundarias. Se estima que el 0,2-0,5% de la población general recibe glucocorticoides (GCs). El 30-50% de los pacientes con tratamiento prolongado sufrirá una fractura vertebral. Los GCs afectan la masa ósea por diferentes mecanismos: disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, disminuyen la liberación de esteroides sexuales y la fuerza muscular, y modifican la actividad de las células óseas. Si bien está demostrado que dosis superiores a 2,5 mg/día de prednisona o equivalente por más de tres meses producen alteraciones del metabolismo mineral óseo, las recomendaciones actuales para la prevención y tratamiento se basan en dosis mayores a 5 mg/día. En la evaluación del paciente se debe efectuar examen clínico y de laboratorio, radiología y densitometría ósea. El valor densitométrico utilizado para su diagnóstico y tratamiento es diferente al utilizado en osteoporosis post-menopáusica. El *Royal College of Physicians* utiliza un *T-score* menor a -1,5 mientras que el *American College of Rheumatology* utiliza uno menor a -1; éste es el recomendado en nuestro país. El control de la enfermedad de base y factores de riesgo, así como el calcio y la vitamina D son esenciales. Otras drogas, tanto anti-resortivas como anabólicas, son considerados en el tratamiento. Una alternativa es la utilización de deflazacort, un GC con menos efectos adversos óseos.

Palabras clave: osteoporosis, glucocorticoides, fracturas, densidad mineral ósea.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Summary

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the second cause of osteoporosis after postmenopausal osteoporosis, and the most common form of secondary osteoporosis. About 0.2-0.5% of the population use glucocorticoids. Vertebral fracture may occur in as many as 30-50% of patients receiving chronic glucocorticoid therapy. Glucocorticoids have multiple effects on the skeleton. They inhibit gastrointestinal calcium absorption and renal tubular calcium reabsorption, decrease the secretion of sexual steroids and muscular strength, and modify the activity of bone cells. Doses as low as 2.5 mg prednisone per day or equivalent for longer than three months can be associated with vertebral fractures. The new criterion for recommending prevention and treatment is the use of doses greater than 5 mg per day. When a patient is evaluated, a complete clinical history, physical examination, biochemical parameters, radiology and bone mineral densitometry must be done. The Royal College of Physicians recommends starting treatment with a T-score ≤ -1.5 , while the American College of Rheumatology recommends a more stringent therapeutic intervention at a T-score ≤ -1 , as is the recommendation in our country. The treatment of underlying disease, the control of risk factors, such as supplementation with calcium and vitamin D, are essential in prevention and treatment. Other drugs, such as anti-resorptive and anabolic agents, are considered in the treatment of GIO. Deflazacort, another glucocorticoid with less adverse effects on the skeleton, can be considered in the treatment of glucocorticoid-responsive diseases.

Key words: osteoporosis, glucocorticoids, fractures, bone mineral density.

* Dirección postal: Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: laboratorio@biologiaosea.com.ar

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura y aumento del riesgo de fractura. Es de origen multifactorial participando en su etiología factores genéticos y ambientales. Se la clasifica en primaria como la osteoporosis post-menopáusica, o secundaria como la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG).¹

La OIG es la segunda causa luego de la osteoporosis post-menopáusica y, dentro de las causas secundaria, la más frecuente.²

Los glucocorticoides (GCs) son esteroides producidos en forma natural por la corteza suprarrenal, como el cortisol, pero también los hay sintéticos como la prednisona y la dexametasona. Estos últimos, por su acción anti-inflamatoria e inmunomoduladora, se emplean frecuentemente en forma terapéutica en diferentes patologías como artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes transplantados, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras. Uno de los efectos adversos a largo plazo más serios es el desarrollo de osteoporosis. En algunas patologías, como la AR y LES, este riesgo es aún mayor porque pueden causar osteoporosis independientemente del tratamiento con GCs.³ Sumado a esto, las medidas de prevención y su eventual tratamiento raramente son tenidas en cuenta.⁴

La pérdida de masa ósea varía de un 10 a un 40% dependiendo del sitio examinado, la duración del tratamiento, la enfermedad de base y el GC utilizado, afectando predominantemente al hueso trabecular. El riesgo de fractura aumenta rápidamente luego del comienzo del tratamiento con GCs, seguido de una fase lenta pero continua de disminución de densidad mineral ósea (DMO), la cual revierte rápidamente al discontinuar el tratamiento.^{5,6}

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis afecta a más de 200 millones de personas en el mundo y se estima que entre el 30 y el 50% de las mujeres post-menopáusicas desarrollarán esta enfermedad.⁷

Estudios realizados en Argentina revelan que 2 de cada 4 mujeres mayores de 50 años de edad tienen osteopenia y 1 de cada 4 tiene osteoporosis. En promedio, ocurren anualmente alrededor de 320 fracturas de cadera cada 100.000 mujeres, y 125 fracturas cada 100.000 varones de más de 50 años de edad, con un cociente mujer/hombre de 2,56.⁸

Se estima que el 0,2-0,5% de la población general recibe glucocorticoides. Existen datos que revelan que el 30-50% de los pacientes con tratamiento prolongado con GCs sufrirá una fractura vertebral.⁹ Si bien es de menor frecuencia, la fractura de cadera presenta alta morbilidad, ya que cerca del 20% del total de pacientes afectados ésta muere dentro de los seis meses luego de la cirugía.¹⁰

Un estudio realizado por van Staa y col. en el que se evaluaron 1,6 millones de prescripciones de GCs orales, mostró una prevalencia más alta en los adultos mayores a 70 años, siendo similar en hombres y mujeres. La causa más frecuente de dichas prescripciones fue la enfermedad pulmonar, siguiendo en frecuencia las afecciones musculoesqueléticas y cutáneas.² Considerando el tipo de GC, el más prescripto fue la prednisona, en dosis de 2,5 a 7,5 mg/día.^{2,11}

Un meta-análisis realizado por el mismo autor, mediante la revisión de 66 artículos que estudiaron DMO y 22 que evaluaron fractura, demostró una fuerte correlación entre dosis acumulativa y disminución de DMO, al igual que entre dosis diaria y riesgo de fractura en pacientes tratados con GCs. En este trabajo se comparan los resultados del *General Practice Research Database* (GPRD) con resultados de otros trabajos de menor número de pacientes. El riesgo relativo (RR) de fractura en pacientes tratados con GCs fue de 1,33 (IC 95%: 1,29-1,38) en el GPRD comparado con 1,91 (IC 95%: 1,68-2,15) en el resto de los estudios. Para la fractura de cadera el RR fue de 1,61 en el GPRD (IC 95%: 1,47-1,76) y 2,01 en los demás estudios (IC 95%: 1,74-2,29), mientras que para fractura vertebral fue de 2,6 (IC 95%: 2,31-2,92) y 2,86 (IC 95%: 2,56-3,16) respectivamente. La DMO fue menor en cadera y columna en pacientes tratados con GCs respecto de controles. En todos los estudios la disminución de masa ósea fue mayor en hueso trabecular que en cortical, siendo predominante en columna lumbar, seguido de cadera y extremo distal de radio. En el GPRD el riesgo de fractura fue similar según edad, sexo o enfermedad subyacente, no encontrando diferencias entre enfermedades reumáticas y pulmonares.⁶ Otros estudios presentan sin embargo resultados controvertidos.¹²

En cuanto a los GCs inhalados, Israel y col. demostraron que producen disminución de la DMO tanto en cadera total como trocánter, en relación directa a la dosis inhalada.¹³ Sin embargo otros trabajos no establecen una relación entre la dosis inhalada y riesgo de fractura.¹⁴

En cuanto a los pulsos de GCs y riesgo de fractura aún no hay en la literatura datos concluyentes.^{15,16}

MECANISMO DE ACCIÓN

Es conocido que los GCs actúan a través de dos vías diferentes. Las acciones clásicas se producen a través de la vía genómica, pero algunos de los efectos de los GCs se producen en fracción de segundos o minutos, los cuales no podrían explicarse por esta vía. Por lo tanto, se postula que estos efectos rápidos se producen a través de diferentes mecanismos no genómicos.

Mecanismo clásico o genómico. Su estructura lipofílica y su bajo peso molecular les permite atravesar las membranas para unirse a la forma inactiva del receptor de GCs citoplasmático (cGCR). Este receptor es una proteína de 94 kDa que existe en forma de complejo con chaperonas (Hsp90, Hsp70) y co-chaperonas (Src, p23). Una vez producida esta unión, este complejo se desacopla y permite la traslocación nuclear y la homodimerización GCs/cGCR, para finalmente interactuar con los elementos de respuesta de GCs en el ADN (GREs), induciendo la transactivación o transrepresión de proteínas reguladoras de la síntesis proteica. Los GCs también actúan a través de mecanismos post-transcripcionales y post-traslacionales, a través de la reducción de los niveles de ARNm y *down-regulation* del cGCR.¹⁷

Mecanismo no genómico. Varias son las acciones por las cuales los GCs ejercen este mecanismo. Entre las descritas en la literatura se encuentran las mediadas por cGCR y las acciones específicas y no específicas.

Acciones no genómicas mediadas por cGCR: Se producirían a través de señales inducidas por la liberación de las chaperonas y/o co-chaperonas en la formación del complejo GCs/cGCR.¹⁸ También se produce la represión de factores de transcripción como AP-1, factor nuclear kB y STAT5, que median acciones independientes de la unión a las secuencias del ADN.¹⁹

Acciones no genómicas no específicas: Este mecanismo se produciría ante la administración de GCs en altas dosis, mayores a 100 mg/día de prednisona o equivalente,²⁰ donde se saturarían los cGCR, de manera que las moléculas de GCs libres producirían interacciones fisicoquímicas con las membranas plasmáticas.²¹ Esto alteraría el transporte de cationes a través de las mismas, contribuyendo, por ejemplo, al mecanismo rápido de inmunosupresión.²²

Acciones no genómicas específicas: Recientes publicaciones, utilizando linfocitos B y monocitos humanos,²³ han reportado la existencia, como en otras hormonas esteroideas, de receptores de membrana de los GCs (mGCR).²⁴

La importancia clínica y terapéutica de estos efectos rápidos aún no son claros, por lo que serán necesarias investigaciones al respecto para poder dilucidar el tema.

MECANISMO DE AFECTACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Los GCs inducen disminución de la masa ósea, debido a sus amplios efectos en diferentes niveles del organismo: disminuyen la absorción intestinal de calcio, aumentan su excreción renal, disminuyen la liberación de estrógenos y testosterona, disminuyen la fuerza muscular, modifican factores óseos locales y alteran la actividad y diferenciación de las células óseas (Figura 1).

Absorción intestinal y excreción renal de calcio. La administración de GCs determina un balance negativo de calcio por disminución de la absorción intestinal e incremento de la excreción urinaria de calcio.²⁵ Las calbindinas, proteínas intracelulares encargadas del movimiento transcelular de calcio, se encuentran disminuidas tanto en intestino como riñón ante el tratamiento con dexametasona en ratones.²⁶ Otros estudios que emplean prednisolona como GC, además de hallar una disminución de la absorción intestinal de calcio, evaluaron la expresión de las proteínas involucradas en su absorción activa. Se observó disminución del canal de calcio ubicado en la membrana apical (TRPV6) y calbindina-D_{9k}, mientras que no hubo diferencia con la bomba de calcio de la membrana basolateral (PMCA1b). Estos efectos serían independientes de la concentración de 1,25(OH)₂-vitamina D dado que su administración mejora la absorción del calcio pero no la normaliza.²⁷ También está demostrado que pacientes tratados con GCs presentan mayor calciuria, lo que se debería a una reducción en su reabsorción tubular.²⁸

Esta disminución de la calcemia conduciría a un incremento de la concentración sérica de parathormona (PTH) y a un estado de hiperparatiroidismo secundario, que induciría la liberación del ligando del receptor nuclear-kB (RANKL) lo cual estimula la diferenciación osteoclástica, causando resorción ósea.²⁹ Sin embargo, este incremento de PTH sérica no se halla presente en todos los casos,³⁰ como tampoco pudieron demostrarse las típicas alteraciones histomorfométricas del hiperparatiroidismo.³¹

Si bien éste no parecería ser el mecanismo fisiopatológico más importante de los GCs, contribuye sin dudas a la disminución de masa ósea.

Esteroides sexuales. La administración exógena de GCs produce alteraciones del eje hipotálamo-hipofisiario, no sólo con disminución de la producción estrogénica suprarrenal por la atrofia de la glándula, sino también por alteraciones de la producción de esteroides gonadales. Las concentraciones séricas de estrona y sulfato de deshidroepiandrosterona, así como los niveles de testosterona, se hallan disminuidas en pacientes que reciben GCs.^{32, 33} De modo indirecto los GCs inducen resorción ósea –por incremento de IL-6 y TNF α y disminución de osteoprotegerina y apoptosis de osteoclastos–, y disminución de la formación ósea –por incremento de la apoptosis de osteoblastos–.^{34, 35}

Fuerza muscular. Estudios realizados en biopsias de pacientes tratados con GCs demostraron disminución del porcentaje de fibras musculares tipo I y tipo II, 32% y 50% respectivamente, en comparación con aquéllos sin tratamiento con prednisona.³⁶ La disminución de la fuerza muscular y la reducción de la actividad física es un factor adicional a la pérdida de masa ósea.

Factores óseos locales. La administración de GCs produce modificaciones a nivel de los factores de crecimiento insulino-símil (IGF), descendiendo los niveles del IGF-I al reprimir la transcripción genética y disminuyendo de esta manera sus efectos estimulantes sobre la síntesis de colágeno y diferenciación oste-

oblástica.³⁷⁻³⁹ De igual forma se modifican, en forma tiempo y dosis-dependiente, los niveles de proteínas fijadoras de IGF, como la IGFBP-5, con la consiguiente disminución de la vida media del IGF-I.^{40, 41}

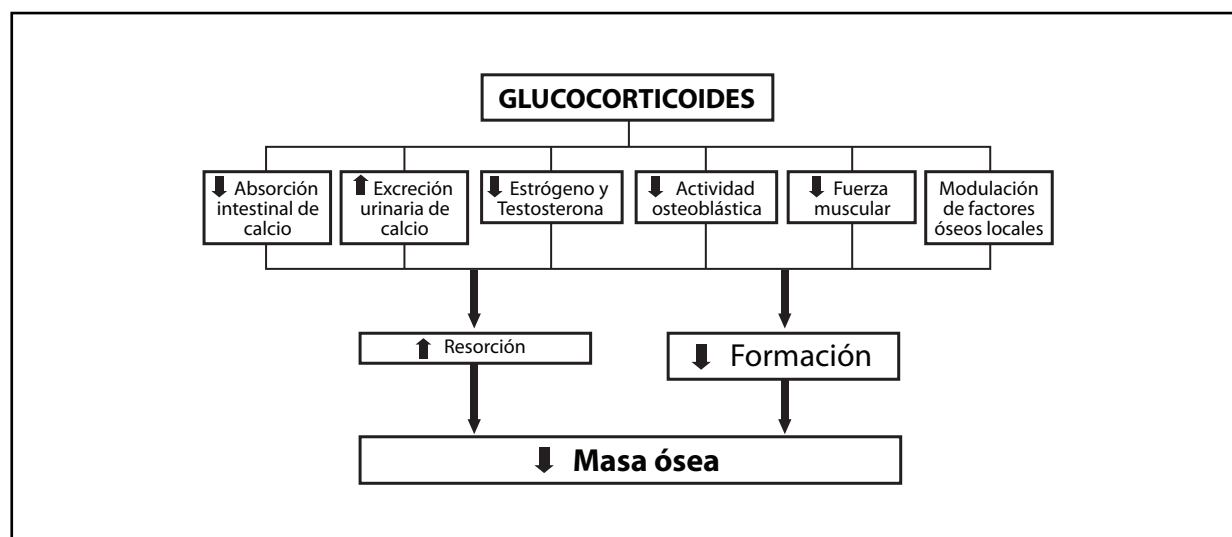
También se ha demostrado en cultivo primario de osteoblastos que el cortisol produce un aumento, también tiempo- y dosis-dependiente, de la expresión de ARNm de colagenasa-3 y de su proteína, a través de un mecanismo post-transcripcional.⁴² Está demostrado en ratones con resistencia a la hidrólisis del colágeno tipo I por acción de la enzima colagenasa, que dicha enzima es necesaria en el proceso de resorción inducido por PTH.⁴³

Los GCs afectan también la síntesis de colágeno tipo I por un mecanismo transcripcional y post-transcripcional, que sumado a las alteraciones mencionadas anteriormente, altera el proceso de mineralización.^{44, 45}

Por último, también producen incremento de RANKL y disminución de osteoprotegerina (OPG). Dado que el RANKL induce la osteoclastogénesis y la OPG es un factor soluble que se liga al RANKL evitando dicho efecto, el tratamiento con GCs potencia la disminución de la masa ósea.⁴⁶ Estos hallazgos podrían explicar el rápido incremento de la resorción ósea causado por los GCs.

Todo lo expuesto a nivel de los factores moduladores locales repercute sobre el tejido óseo, aumentando su resorción y disminuyendo la formación con pérdida neta de la masa ósea.

Figura 1. Mecanismo de afectación de los GCs sobre el tejido óseo.



Actividad y diferenciación de las células óseas.

Estudios en ratones tratados con prednisolona demostraron disminución de la densidad mineral ósea total en forma dosis-dependiente. Estudios histomorfométricos revelaron incremento del espacio trabecular y disminución de: tejido trabecular (40%), ancho trabecular (23%), área de osteoide (29%), perímetro de osteoide (34%), ancho de osteoide (27%), perímetro de mineralización (26%), velocidad de aposición mineral (40%) y velocidad de formación ósea (53%). Asimismo se demostró aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos por activación de caspasa-3, un efector de la vía apoptótica.⁴⁷ Estos datos también fueron documentados en pacientes tratados con GCs^{47,48} donde se demostró que la pérdida ósea ocurre principalmente alrededor de los 6 meses de tratamiento.⁴⁹

Estudios recientes sugieren también efectos directos sobre el osteoclasto que contribuirían a una disminución de la función del osteoblasto durante la exposición con GCs por alteración del acoplamiento osteoclasto-osteoblasto.^{50,51}

Estos estudios en conjunto demostraron que las alteraciones óseas producidas por GCs predominan a nivel de la formación ósea, siendo éste el mecanismo fisiopatológico más importante.

IMPLICANCIA CLÍNICA

El dolor, la deformidad y la fractura ósea forman parte de los síntomas y signos de la osteoporosis, siendo el primero el más común. Las fracturas osteoporóticas pueden aparecer de forma súbita ante movimientos bruscos del cuerpo, caídas, al saltar o esfuerzos mínimos como la tos. Como fue mencionado anteriormente la OIG produce mayor pérdida ósea trabecular que cortical, y por lo tanto presenta mayor pérdida ósea en columna que en cadera. Otros sitios de fracturas son el extremo distal de radio y las costillas. Al examen físico pueden hallarse deformidades en columna, como cifosis, y pérdida de altura.⁵²

La pérdida ósea acelerada es un problema clínico importante en pacientes trasplantados. Los GCs sumados al resto de la medicación inmunosupresora que habitualmente reciben estos pacientes, son los factores principales en su patogenia. Otros factores vinculados son el hipogonadismo, el déficit de vitamina D, la malnutrición y escasa actividad física. La mayor pérdida de masa ósea ocurre en los primeros meses post-trasplante, con una tendencia a recuperar progresivamente la masa ósea. Las fracturas pueden presentarse en sitios pocos frecuentes, con una incidencia

elevada en el primer año. En cuanto a las enfermedades reumáticas, en el caso de la AR, desarrollan mayor pérdida de masa ósea en la cadera y extremo distal de radio, comparada con columna. La pérdida ósea yuxta-articular es un signo temprano de enfermedad, precediendo el desarrollo de erosiones. En el LES, la pérdida de masa ósea es un problema creciente por la mayor expectativa de vida de los pacientes. Éstos tienen una mayor incidencia de osteopenia incluso en pacientes no tratados con GCs. En el caso de la sarcoidosis, los pacientes frecuentemente (~40%) desarrollan osteoporosis, siendo la etiología multifactorial, incluyendo el hipogonadismo además de GCs. Los pacientes con síndrome de Cushing también desarrollan osteoporosis.³

En el estudio de cohorte retrospectivo realizado por van Staa y col, con 244.235 pacientes y 244.235 controles, uno de los *endpoints* fue estudiar el riesgo relativo de fractura vertebral y no vertebral según dosis de GC que recibían. En el grupo que recibió dosis menores a 2,5 mg/día de prednisolona o equivalente, el RR de fractura de cadera fue de 0,99 (IC 95%: 0,82-1,20) comparado con el control, aumentando a 1,77 (1,55-2,02) con dosis entre 2,5 y 7,5 mg/día, y de 2,27 (1,94-2,66) con dosis mayores a 7,5 mg/día. Para fractura vertebral el RR fue de 1,55 (1,20-2,01), 2,59 (2,16-3,10) y 5,18 (4,25-6,31), respectivamente.² Como puede observarse, este estudio demuestra que el riesgo de fractura vertebral y cadera está aumentado en pacientes tratados con GCs, y que la magnitud del riesgo depende de la dosis utilizada de GC, aunque puede observarse mayor riesgo aun con dosis bajas, es decir menores a 2,5 mg/día de prednisolona o equivalente.

También es posible que los GCs aumenten el riesgo de fractura a través de mecanismos no esqueléticos. Es conocida la miopatía esteroidea como efecto adverso. Uno de los mecanismos propuestos es que producen un aumento del riesgo de caídas, aumento que comienza rápidamente con el inicio de la terapia, al igual que el riesgo de fractura.²

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Radiología. La realización de radiografía de columna lumbar está indicada como método de estudio y previa a la realización de la densitometría, para el diagnóstico de fractura vertebral. Además la presencia de fractura, como también signos de artrosis, ayudan a la interpretación de los valores densitométricos, evitando la sobrevaloración de los mismos.

Densitometría. Las guías del *Royal College of Physicians of London* recomiendan la medición de DMO en aquellos pacientes tratados con GCs durante tres meses o más por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un *T-score* menor a -1,5 como indicador de comienzo de tratamiento.⁵³

El *American College of Rheumatology* recomienda medición basal de la DMO en columna lumbar y/o cadera en pacientes que inician tratamiento prolongado con GCs mayor a seis meses, aconsejando monitoreo cada seis meses en pacientes con terapia prolongada, o seguimientos anuales en pacientes que reciben terapia preventiva. Consideran indicación de tratamiento valores de *T-score* medidos por DXA menores a -1 en columna lumbar y/o cadera.⁵⁴

En nuestro país, el Consenso de Osteoporosis 2007 de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (SAO-AAOMM), recomienda comenzar tratamiento con valores de *T-score* menores a -1.⁸

Marcadores bioquímicos. Se ha reportado que los marcadores de formación ósea disminuyen con el tratamiento con GCs.⁵⁵⁻⁵⁷ Está demostrado un descenso de la osteocalcina en las primeras 2 semanas de tra-

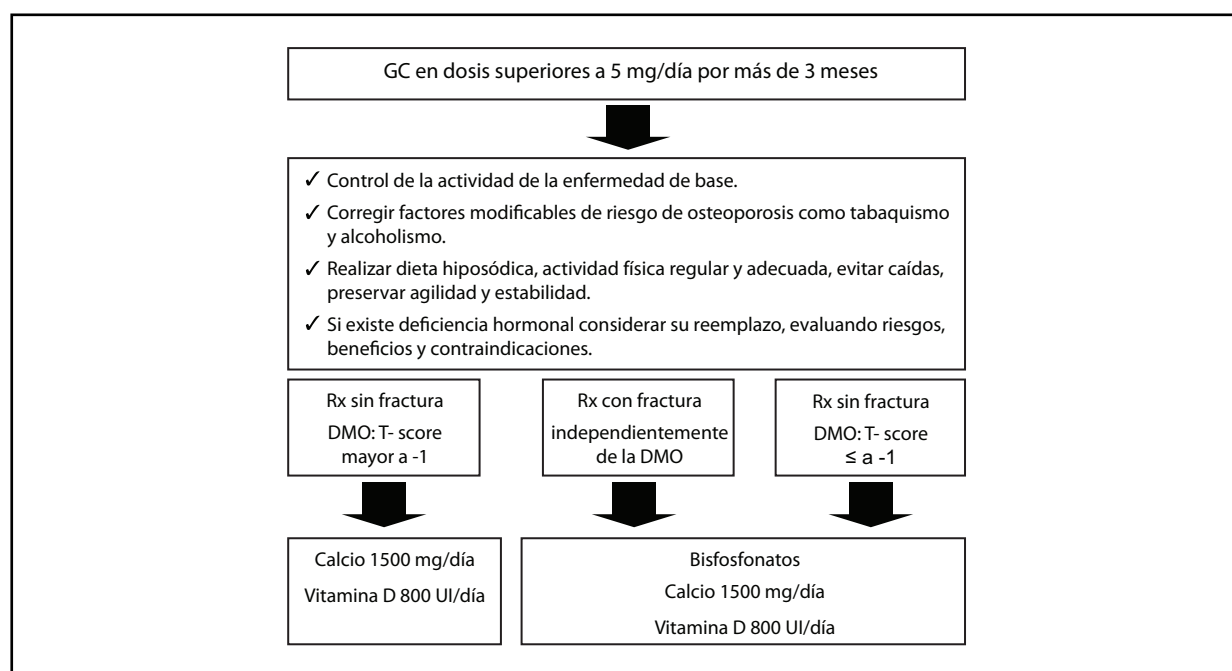
tamiento, que alcanza una línea basal a los 3 meses.⁵⁸ Por su parte, los marcadores de resorción ósea se incrementan inicialmente con la terapéutica, en paralelo con la rápida pérdida de masa ósea.^{57, 59} Sin embargo, en los casos de terapia prolongada o con altas dosis intravenosas, este incremento sería transitorio.⁶⁰ Otros autores no hallaron modificaciones en los marcadores de resorción.^{56, 58} No obstante, el rol de estos marcadores en el diagnóstico y seguimiento de la OIG resulta incierto.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El principal objetivo en el manejo de la OIG debe ser la prevención de fracturas. El *American College of Rheumatology* y el *Royal College of Physicians* a nivel internacional, y el grupo de estudio de la Sociedad Argentina de Osteoporosis en nuestro país, han formulado recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la OIG.^{53, 54, 61}

Si bien algunos autores recomiendan comenzar la prevención y tratamiento en aquellos pacientes que reciben 2,5 mg/día de prednisona o equivalente por más de 3 meses,⁶¹ el Consenso de Osteoporosis SAO-AAOMM 2007 sugiere utilizar como valor de corte 5 mg/día de prednisona o equivalente.⁸

Figura 2. Manejo de la OIG. *Modificado de Messina OD y col*⁶¹



En aquellos pacientes mayores de 65 años de ambos sexos y en los que tienen fracturas previas, y que reciban terapia prolonga con GCs, se recomienda iniciar tratamiento con un bifosfonato u otra droga anti-osteoporótica independientemente del valor de *T-score*. En pacientes menores de 65 años se debe indicar la terapia con valores de *T-score* menor o igual a -1. En todos los casos se debe administrar calcio y vitamina D como prevención primaria (Figura 2).

Calcio y vitamina D. Debido a que los GCs disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción urinaria, se recomienda como prevención la administración de calcio elemental 1.500 mg/día y vitamina D 800 UI/día, junto con actividad física regular.³ La vitamina D es importante dado que aumenta la absorción intestinal de calcio y su reabsorción en los túbulos contorneados distales en riñón. A su vez numerosos estudios demostraron que su déficit altera la función muscular, llevando a debilidad e hipotonía, aumentando así el riesgo de caídas y fracturas.⁶² Por lo tanto es de importancia conocer sus valores tratando de mantener niveles mayores a 30 ng/ml de 25(OH)vitamina D, variando entonces su dosis según déficit, pudiendo requerir algunos pacientes dosis iniciales de 2.000 UI/día o más.

Bifosfonatos. Los bifosfonatos, por sus efectos anti-resortivos, son considerados la droga de elección inicial en la OIG para prevención y tratamiento, dado que aumentan la DMO y disminuyen la incidencia de fracturas vertebrales. En un estudio con 201 pacientes, el alendronato fue más efectivo que el alfacalcidol en el tratamiento de la OIG. La DMO del grupo que recibió alendronato aumentó 2,1% en columna lumbar, 1,4% en cuello femoral y 0,8% en cadera total, mientras que en el grupo tratado con alfacalcidol disminuyó un 1,9% en columna lumbar, 2% en cuello de fémur y 2,2% en cadera total.⁶³ Es prudente continuar la terapéutica con bifosfonatos durante el tiempo de duración de la terapia esteroidea, debido a que está demostrado que el mayor riesgo de fractura se presenta durante su exposición. Es controvertido su uso en mujeres premenopáusicas en edad fértil. En todos los casos, los bifosfonatos deben ser administrados conjuntamente con calcio y vitamina D.³

PTH. El primer ensayo al azar y controlado con teriparatide (PTH 1-34) fue realizado en mujeres postmenopáusicas que recibían GCs y estaban tratadas con

terapia hormonal de reemplazo. Luego de 2 años de tratamiento se halló un incremento de la DMO de columna (12,6%), de cuello femoral (5,2%) y cadera total (4,7%) en el grupo que recibió teriparatide. Este trabajo sugiere que el máximo efecto anabólico sobre el hueso cortical en la cadera podría ocurrir luego de interrumpir el tratamiento con teriparatide.⁶⁴

En un trabajo que incluyó 428 mujeres postmenopáusicas se estudió el efecto de teriparatide, un agente anabólico, *versus* alendronato, agente anti-resortivo, en la OIG. El grupo con teriparatide presentó mayor aumento de la DMO tanto en columna lumbar como cadera, y menor número de nuevas fracturas vertebrales, que el grupo que recibió alendronato, siendo la incidencia de fracturas no vertebrales similar en ambos grupos.⁶⁵

La administración de teriparatide, en dosis de 20 µg/día por vía subcutánea, fue aprobada en Estados Unidos para hombres y mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa, considerándose a ésta por la OMS como la presencia de fractura por fragilidad en presencia de *T-score* menor a -2,5, o falla en el tratamiento previo.^{66,67} La duración recomendada del tratamiento es de 24 meses en Estados Unidos y de 18 meses en Europa, donde está aprobada la PTH intacta (1-84). Basados en el conocimiento de la fisiopatología, teriparatide sería particularmente efectiva en pacientes con OIG con alto riesgo de fractura.⁶⁸

Al parecer los agentes anti-resortivos, cuanto mayor inhibición osteoclástica causen, podrían influir sustancialmente en la respuesta inicial a teriparatide. Por la posibilidad de inactivar inicialmente a teriparatide, hay autores que recomiendan una discontinuación de tratamiento entre ambos agentes de unos seis meses, mientras que otros sugieren comenzar inmediatamente luego de terminada la terapia con bifosfonatos. La combinación alendronato y teriparatide, si bien es potencialmente atractiva por sus diferentes mecanismos de acción, no ha demostrado beneficio comparado con la administración única de las drogas. La combinación de teriparatide y raloxifeno se asoció con mejoría en la DMO comparado con teriparatide solo, en un trabajo a seis meses.⁶⁸

Ranelato de estroncio. El ranelato de estroncio se incorpora al hueso, presentando un doble mecanismo de acción, con efecto anabólico y anti-resortivo, en modelos *in vitro*. Hay que tener en cuenta que, el aumento de la DMO observada corresponde en parte a un artefacto densitométrico del estroncio debido a su

mayor absorción de los rayos X. En osteoporosis postmenopáusica, con dosis de 2 g/día durante tres años, se asoció a una disminución del 40% de nuevas fracturas vertebrales. Esta droga está aprobada en Europa y en nuestro país –pero no en los Estados Unidos– para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero todavía no hay datos que avalen su uso en OIG.⁶⁹

Terapia hormonal de reemplazo. Si bien no hay datos concluyentes al respecto, algunos trabajos mostraron un incremento de la DMO en pacientes tratadas con GCs, con potenciales efectos adversos.⁷⁰

Calcitonina. El tratamiento con calcitonina, calcio y vitamina D no demostró mayor preservación de la masa ósea respecto del grupo tratado con calcio y vitamina D en pacientes con tratamiento con GCs. Presenta la ventaja de disminuir el dolor provocado por las fracturas óseas.⁷¹

CONCLUSIÓN

Los glucocorticoides son drogas ampliamente utilizadas en la práctica diaria, y la osteoporosis inducida por ellos es un efecto adverso poco recordado a la hora de sus administración. Siendo las fracturas eventos discapacitantes, además de estar relacionada a una alta mortalidad, en el caso de las fracturas de cadera, es que consideramos de suma importancia su adecuada prevención.

Una alternativa para la prevención en la OIG es la utilización de deflazacort, un glucocorticoide con menos efectos adversos óseos y una equivalencia en potencia antiinflamatoria de 1,2 a 1, con una menor pérdida de masa ósea que otros glucocorticoides.

Agradecimientos: A los doctores Ariel Sánchez, Alfredo Rigalli y Verónica Di Loreto por la revisión del manuscrito.

(Recibido: enero de 2008. Aceptado: mayo de 2008)

REFERENCIAS

- Lane NE. *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. Am J Obstet Gynecol; 194(2 Suppl): S3-11, 2006.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. *Use of oral corticosteroids and risk of fractures*. J Bone Miner Res 15: 993-1000, 2000.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy*. Osteoporos Int 18: 1319-28, 2007.
- Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. *Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis*. Osteoporos Int 16: 2168-74, 2005.
- Adinoff AD, Hollister JR. *Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma*. N Engl J Med 309: 265-8, 1983.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. Osteoporos Int 13: 777-87, 2002.
- AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract 9: 544-64, 2003.
- Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H y col. *Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. Consenso SAO-AAOMM*. Actualiz Osteol 3: 120-35, 2007.
- Angeli A, Guglielmi G, Doviolo A, et al. *High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study*. Bone 39: 253-9, 2006.
- de Gregório LH, Lacativa PG, Melazzi AC, Russo LA. *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Arq Bras Endocrinol Metabol 50: 793-801, 2006.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. *Use of oral corticosteroids in the United Kingdom*. QJM 93: 105-11, 2000.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. *Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses*. Rheumatology (Oxford) 39: 1383-9, 2000.
- Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. *Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women*. N Engl J Med 345: 941-7, 2001.
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. *Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture*. Am J Respir Crit Care Med 169: 83-8, 2004.

15. Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. *Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis*. Arch Neurol 53:753-7, 1996.
16. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. *Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study*. Ann Rheum Dis 63: 940-4, 2004.
17. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. *Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action*. Arthritis Rheum 50: 3408-17, 2004.
18. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. *Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism*. Br J Pharmacol 130: 289-98, 2000.
19. Necela BM, Cidlowski JA. *Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells*. Proc Am Thorac Soc 1: 239-46, 2004
20. Filipović SR, Drulović J, Stojsavljević N, Lević Z. *The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Sci 152: 147-53, 1997.
21. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. *Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Bone 29: 498-505, 2001.
22. Buttgerit F, Scheffold A. *Rapid glucocorticoid effects on immune cells*. Steroids 67: 529-34, 2002.
23. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, et al. *Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis*. FASEB J 18: 70-80, 2004.
24. Stellato C. *Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids*. Proc Am Thorac Soc 1: 255-63, 2004.
25. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, et al. *Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Calcif Tissue Int 46: 305-8, 1990.
26. Lee GS, Choi KC, Jeung EB. *Glucocorticoids differentially regulate expression of duodenal and renal calbindin-D9k through glucocorticoid receptor-mediated pathway in mouse model*. Am J Physiol Endocrinol Metab 290: E299-307, 2006.
27. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. *Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca channel TRPV6*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 292: G92-97, 2007.
28. Reid IR, Ibbertson HK. *Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics*. Horm Res 27: 200-4, 1987.
29. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. *Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy*. Metabolism 32: 151-6, 1983.
30. Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, et al. *Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients*. Clin Endocrinol (Oxf) 12: 243-8, 1980.
31. Rubin MR, Bilezikian JP. *Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence*. J Clin Endocrinol Metab 87: 4033-41, 2002.
32. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. *Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 31: 973-8, 1988.
33. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. *Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 22: 1455-60, 1995.
34. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. *Sex steroids and bone*. Recent Prog Horm Res 57: 385-409, 2002.
35. Zallone A. *Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts*. Ann N Y Acad Sci 1068: 173-9, 2006.
36. Danneskiold-Samsøe B, Grimby G. *The influence of prednisone on the muscle morphology and muscle enzymes in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Sci (Lond) 71: 693-701, 1986.
37. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. *Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells*. Endocrinology 126: 1569-75, 1990.
38. Delany AM, Canalis E. *Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells*. Endocrinology 136: 4776-81, 1995.
39. Hock JM, Centrella M, Canalis E. *Insulin-like*

growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. Endocrinology 122: 254-60, 1988.

40. Conover CA, Kiefer MC. *Regulation and biological effect of endogenous insulin-like growth factor binding protein-5 in human osteoblastic cells.* J Clin Endocrinol Metab 76: 1153-9, 1993.
41. Okazaki R, Riggs BL, Conover CA. *Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells.* Endocrinology 134: 126-32, 1994.
42. Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, Canalis E. *Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms.* J Biol Chem 270: 26607-12, 1995.
43. Zhao W, Byrne MH, Boyce BF, Krane SM. *Bone resorption induced by parathyroid hormone is strikingly diminished in collagenase-resistant mutant mice.* J Clin Invest 103: 517-24, 1999.
44. Canalis E. *Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae.* Endocrinology 112: 931-9, 1983.
45. Delany AM, Gabbitas BY, Canalis E. *Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms.* J Cell Biochem 57: 488-94, 1995.
46. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. *Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis.* Endocrinology 140: 4382-9, 1999.
47. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. *Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone.* J Clin Invest 102: 274-82, 1998.
48. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. *Comparison of trabecular bone microarchitecture*



UAI Excelencia Académica Reconocida Nacional e Internacionalmente
Reconocida Internacionalmente por la acreditadora CQAIE (Washington, USA)
Miembro de la Asociación Universitaria Iberoamericana de Posgrado

Universidad Abierta Interamericana

U A I



Profesionales formados con perfil científico, que sustentan con responsabilidad, sus posibilidades de prevenir, diagnosticar y rehabilitar al ser humano. Vinculados al arte, ligados a la salud, con sólida preparación en cuanto a las dimensiones biopsicosociales del hombre.

Lic. en Kinesiología y Fisiatría

Lic. en Nutrición

Lic. en Musicoterapia

Lic. en Psicología

Lic. en Terapia Ocupacional

Lic. en Producción de Bioimágenes

Medicina -Acreditada por CONEAU- Res. 945/05 (Rosario)
-Acreditada por CONEAU- Res. 697/04 (Buenos Aires)

Odontología

Instrumentación Quirúrgica Universitaria

Tecnicatura Universitaria en Prótesis Dental

SEDE ROSARIO

SEDE ADMINISTRATIVA: Av. Pellegrini 1816 - Rosario - Tel: 0341-4408010-4477220/21

SEDE BUENOS AIRES

RECTORADO: Chacabuco 90 P. 1º Piso (C1069AAB) - Capital Federal - Tel./Fax: 4342-7788 (y rotativas)

www.uai.edu.ar

VALORES y CIENCIAS

para **APRENDER a APRENDER CRÍTICA, CREATIVAMENTE**
y **CRECER** como **PERSONAS y PROFESIONALES**

...tu futuro es nuestro compromiso

DOCENTES DE ALTO PRESTIGIO ACADÉMICO

TÍTULOS INTERMEDIOS DE 2 Y 3 AÑOS

PASANTÍAS LABORALES Y TRABAJOS DE CAMPO DESDE PRIMER AÑO

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALTA COMPLEJIDAD



VANEDUC
1942 - 2007
65 AÑOS

uairosario@vaneduc.edu.ar

- and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis.* J Bone Miner Res 16: 97-103, 2001.
49. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. *Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy.* Bone Miner 8: 39-51, 1990.
 50. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. *Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast.* J Clin Invest 116: 2152-60, 2006.
 51. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. *Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density.* Endocrinology 147: 5592-9, 2006.
 52. Simon LS. *Osteoporosis.* Rheum Dis Clin North Am 33: 149-76, 2007.
 53. Working group in collaboration with The Royal College of Physicians, The Bone and Tooth Society of Great Britain, and The National Osteoporosis Society. *Glucocorticoid-induced osteoporosis.* 2002.
 54. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update.* Arthritis Rheum 44: 1496-503, 2001.
 55. Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. *High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton.* J Bone Miner Res 9: 1097-105, 1994.
 56. Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR. *Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids.* J Bone Miner Res 13: 1283-9, 1998.
 57. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, et al. *Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 83: 1863-7, 1998.
 58. von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, et al. *Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 1165-70, 2003.
 59. Björö K, Brandsaeter B, Wiencke K, et al. *Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease.* Scand J Gastroenterol 38: 320-7, 2003.
 60. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, et al. *The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption.* Yale J Biol Med 76: 45-54, 2003.
 61. Messina OD, Somma LF, Tamborenea MI y col. *Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides.* Rev Arg Osteol 5: 24-31, 2006.
 62. Pozzo MJ. *Vitamina D. Acciones no clásicas.* Actualiz Osteol 1: 28-33, 2005.
 63. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. STOP Investigators. *Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis.* N Engl J Med 355: 675-84, 2006.
 64. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. *Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial.* J Clin Invest 102: 1627-33, 1998.
 65. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. *Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis.* N Engl J Med 357: 2028-39, 2007.
 66. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. *Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use.* Endocr Rev 26: 688-703, 2005.
 67. Hamann KL, Lane NE. *Parathyroid hormone update.* Rheum Dis Clin North Am 32: 703-19, 2006.
 68. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. *Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis.* N Engl J Med 357: 905-16, 2007.
 69. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med 350: 459-68, 2004.
 70. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. *Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids.* Arthritis Rheum 37: 1499-505, 1994.
 71. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, et al. *A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica.* Calcif Tissue Int 58: 73-80, 1996.