

ARTÍCULO DE REVISIÓN/REVIEW ARTICLE

■ *Revisiones Clínicas/Clinical reviews*

Osteoporosis secundaria y Osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG)

Secondary osteoporosis and Glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP)

Elías Forero Illera¹

Resumen

La osteoporosis es un problema de salud pública importante a nivel mundial, y su prevalencia está aumentando. La osteoporosis secundaria se puede producir por varias patologías y el uso de ciertos medicamentos. Los glucocorticoides son un grupo de fármacos usados extensamente en la práctica médica debido a su indiscutible utilidad. La osteoporosis inducida por glucocorticoides es un problema de salud pública. Aunque la patogénesis de la pérdida producida por los glucocorticoides en el hueso no se conoce totalmente, investigaciones recientes han proporcionado nuevos conocimientos en los mecanismos de estos fármacos a nivel celular y molecular. Diversas guías han sido propuestas por diversos grupos para el tratamiento de la OIG; desafortunadamente, las guías del tratamiento no se utilizan adecuadamente en los pacientes.

Palabras claves: Osteoporosis, glucocorticoides / SALUD UNINORTE. Barranquilla (Col.) 2006; 22 (2): 121-134

Abstract

Osteoporosis is a major public health problem in a worldwide and its prevalence is increasing. The secondary osteoporosis can be produced by several pathologies and the drug use. Glucocorticoids are a group of drugs widely used in medical practice due to their unquestionable utility. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a significant public health issue. Although the pathogenesis of glucocorticoid mediated bone loss is not completely understood, recent research has provided new insights on the mechanisms of glucocorticoid action at the cellular and molecular level. A number of guidelines have been proposed by different groups for the treatment of steroid induced osteoporosis, unfortunately the guides of treatment for the GIOP are not used appropriately in the patients.

Key words: Osteoporosis, glucocorticoids / SALUD UNINORTE. Barranquilla (Col.) 2006; 22 (2): 121-134

Fecha de recepción: 11 de agosto de 2006
Fecha de aceptación: 11 de septiembre de 2006

¹Internista Reumatólogo, profesor de Medicina Interna, Universidad del Norte.
Correspondencia: Hospital de la Universidad del Norte, calle 30, al lado del Parque Muvdi. eforero@uninorte.edu.co

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis está definida como una patología esquelética caracterizada por el compromiso de la resistencia ósea que predispone a un incremento en el riesgo de fracturas. La resistencia ósea se manifiesta en dos aspectos principales: la densidad mineral y la calidad ósea(1). Desde el punto de vista etiológico, a la osteoporosis la podemos dividir en dos grandes grupos: la llamada osteoporosis primaria, en la que la pérdida ósea es explicable por un estado de disminución en el influjo hormonal o por el envejecimiento, y la osteoporosis secundaria, en la cual la etiología de la pérdida ósea se puede atribuir a diversas patologías: endocrinológicas, digestivas, genéticas, hematológicas, reumáticas, farmacológicas y un amplio grupo misceláneo.

En esta revisión se presenta el enfoque inicial del paciente en quien se encuentra la masa ósea disminuida, se presentan las causas de osteoporosis secundarias en general y se revisa la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Un gran número de condiciones están asociados con el desarrollo de osteoporosis y con el incremento en el riesgo de fracturas. Estas pueden ser agrupadas por categorías: patologías genéticas, estados de hipogonadismo, enfermedades endocrinas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades hematológicas, enfermedades del tejido conectivo, deficiencias nutricionales, fármacos y una variedad de factores y enfermedades crónicas, tales como el alcoholismo, la falla cardiaca y la insuficiencia renal crónica (tabla 1) (2).

Las causas más frecuentes de osteoporosis secundarias varían de acuerdo con el grupo demográfico que se estudie. Entre los hombres, del 30 al 60% de los casos de osteoporosis están asociados con causas secundarias, como el hipogonadismo, uso de glucocorticoides y el alcoholismo, mientras que en la mujer perimenopáusica, más del 50% de los casos están asociados con causas secundarias; las más comunes son hipoestrogenemia, consumo de glucocorticoides, elevación de hormonas tiroideas y terapia anticonvulsivante(3). En la mujer posmenopáusica, la prevalencia de condiciones secundarias puede ser más baja que en los grupos previos, pero la proporción no está bien definida; se estima que un no despreciable 30% de mujeres en la postmenopausia pueden cursar con osteoporosis secundaria(4). Un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis determinada por densitometría, pero sin factores de riesgo médicos para baja densidad mineral ósea, demostró que en un tercio de éstas se pueden demostrar causas secundarias de osteoporosis(4). Nuti y colaboradores demostraron en un grupo de mujeres posmenopáusicas similar al anterior, la presencia de enfermedad celiaca, sin síntomas gastrointestinales pero con mala absorción de calcio e hiperparatiroidismo secundario, que llevan a osteoporosis. Dicho estudio propuso que, aunque la prevalencia de enfermedad celiaca puede ser baja, 2,3%, toda paciente con osteoporosis posmenopáusica e hiperparatiroidismo debe ser estudiada para descartar esta posibilidad(5).

¿A quién investigar para una posible osteoporosis secundaria?

Demostrar la presencia de una osteoporosis de causa secundaria cuando se dispone de un amplio abanico de patologías, algunas con muy poca expresión clínica, exige la realización de estudios protocolizados pero con orientación clínica, que deben escalonarse de acuerdo con su rentabilidad diagnóstica, ajustándose a la mayor eficacia, con un costo razonable. Como siempre, es la historia clínica la que orientará al médico en la toma de decisiones. La presencia de factores de riesgo para enfermedad ósea o el desarrollo de fracturas con trauma menor obliga a que se investiguen las etiologías anteriormente descritas, productoras de osteoporosis secundaria. Una forma de orientar el estudio es analizando las causas frecuentes de acuerdo con el sexo. En hombres japoneses se realizó un estudio retrospectivo que concluyó que el alcoholismo, el uso de fármacos y el hipogonadismo eran las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria(6). Para las mujeres, un análisis similar se realizó con 1.015 mujeres turcas, a quienes encontraron con densidad mineral ósea baja. El 8.6% de ellas tenían causas secundarias de osteoporosis, el 82% más frecuente fue producido por la tirotoxicosis, el adenoma paratiroideo y el suministro de glucocorticoides(7).

Otra forma de sospechar la presencia de osteoporosis secundaria puede ser obtenida del análisis de la densitometría ósea. Este estudio evalúa la densidad mineral ósea utilizando dos puntajes, el puntaje Z y el puntaje T. El puntaje Z compara la densidad mineral ósea del paciente con la de una población similar en edad; el puntaje T compara la DMO del paciente contra la DMO de personas sanas en pico de masa ósea normal. La presencia de un *Z score* (<-2.0 o -3.0) puede ser un indicador más útil que el *T score* para tomar la decisión de estudiar causas de osteoporosis secundarias(8).

Como ya se mencionó, una vez se toma la decisión de estudiar al paciente, las pruebas de laboratorio que deben realizarse deben ser orientadas por los datos que aporte la historia clínica; sin embargo, en pacientes aparentemente asintomáticos, la escogencia de las pruebas no está bien definida. Un estudio realizado para definir qué pruebas deben tomarse a este tipo de pacientes sugiere que el tamizaje básico debe incluir la determinación de un calcio sérico, dosificación de PTH intacta y una excreción de calcio en orina de 24 horas más una TSH en aquellas pacientes en terapia de reemplazo tiroideo (4).

Puesto que son múltiples las causas de la osteoporosis secundaria y revisarlas todas queda fuera del alcance de este trabajo, sólo nos ocuparemos de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, que es una causa muy frecuente y tratable de esta patología.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) han sido utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas desde el 21 de septiembre de 1948 cuando Philip Hench administra la 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona (cortisona) en una paciente con artritis reumatoide. Los resultados iniciales fueron tan alentadores que Edward Kendall, Philip Hench y Tadeus Reichstein recibieron en diciembre de 1950 el Premio Nobel por sus aportes en la síntesis y utilización de la cortisona. El entusiasmo inicial por sus notables efectos

antiinflamatorios cedió a un temor reverencial al descubrir sus numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es el más frecuente(9). Sin embargo, la indiscutible efectividad de estos fármacos hace que la terapia a largo plazo con glucocorticoides sea utilizada para múltiples entidades, incluyendo enfermedades respiratorias (asma, exacerbaciones de la EPOC), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), enfermedades gastrointestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple) y para pacientes postrasplantados, entre otras condiciones. En conjunto se estima que aproximadamente el 1% de la población norteamericana consume esteroides de manera prolongada(10, 11).

Este amplio uso hace que el 25% de las osteoporosis secundarias sean producidas por el uso de estos medicamentos(12); sin embargo, menos de la mitad de los pacientes que reciben dosis significativas de glucocorticoides fueron investigados para osteoporosis y menos de un cuarto de ellos fue tratado(12).

La pérdida de masa ósea, con las fracturas resultantes, es el efecto adverso más incapacitante de la terapia con GC, y contribuye en buena medida al incremento de la morbilidad de los individuos ya afectados por una enfermedad crónica. La verdadera incidencia y prevalencia de osteoporosis en pacientes que consumen GC es desconocida, y pocos estudios prospectivos están disponibles para evaluación. Un estudio de casos y controles realizado en Inglaterra con 244.235 consumidores de esteroides demostró que los pacientes que tomaban dosis más altas (por lo menos 7.5 mgs diarios de prednisolona o su equivalente) aumentaron significativamente el riesgo de fractura no-vertebral, con un riesgo relativo de 1.44; para la fractura de cadera, el riesgo relativo fue de 2.21, y para la fractura vertebral, fue de 2.83 en comparación con pacientes que usaron corticoesteroides orales en dosis más bajas (2.5 mg día) (13, 14).

Un gran estudio longitudinal evaluó por 24 meses a cerca de 18.000 pacientes consumidores de GC. Las tasas de fracturas vertebrales y de cadera estuvieron significativamente incrementadas en los que recibieron GC contra los controles (riesgo relativo 1,9 y 2,9 respectivamente). La dosis media de GC tomadas por los pacientes en este estudio fue de 4,8 mg día(15).

3.1. Efectos de los glucocorticoides en el hueso

Los GC causan numerosas alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. En conjunto, los GC disminuyen la formación de hueso y favorecen el aumento de la resorción ósea, lo cual ocasiona un desequilibrio en el proceso de recambio óseo. Estos efectos se confirman con análisis histomorfométricos de biopsias óseas de pacientes que reciben GC, los cuales revelan el incremento en la resorción ósea y la disminución en la formación de hueso(10). El incremento en el riesgo de fractura comienza tempranamente, dentro de los tres a seis meses de iniciado el tratamiento, y es independiente de otros factores de riesgo para osteoporosis(16, 17).

Para facilitar su comprensión, los efectos por los cuales los GC inducen la pérdida ósea se han dividido en tres: Efectos en la resorción ósea, efectos en la formación y efectos en los factores de crecimiento esquelético(18).

3.2. Efectos en la resorción ósea

La pérdida ósea inducida por los esteroides es más rápida durante los primeros meses de exposición, y ésta se debe inicialmente al incremento en la resorción ósea. El aumento en la resorción se puede explicar por varios mecanismos: a) hiperparatiroidismo secundario, que se produce como consecuencia de la disminución en la absorción intestinal de calcio y el incremento en excreción urinaria de calcio. Sin embargo, los niveles de PTH observados no están dentro del rango esperado para un hiperparatiroidismo. Y más importante aun, los estudios histomorfométricos muestran disminución del remodelado óseo, mientras que el efecto del hiperparatiroidismo en el hueso es de incremento en el remodelado. b) Hipogonadismo. Este efecto se observa tanto en hombres como en mujeres y a cualquier edad, pues los GC producen en hombres disminución en la producción de testosterona y oligomenorreas en las mujeres. c) Estimulación de la osteoclastogénesis. En el metabolismo óseo normal, el proceso de resorción está regulado por el balance a nivel tisular entre la osteoprotegerina (OPG) y el RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-beta*). Los GC incrementan la expresión de RANKL y del factor estimulante de colonias 1 y disminuyen la expresión de la osteoprotegerina por parte de los osteoblastos. Este efecto se traduce en un aumento en la osteoclastogénesis y, por lo tanto, en resorción ósea. d) Estimulación de la síntesis de colagenasa 3 por parte de los osteoblastos. Esta metaloproteínasa produce clivaje de las fibras de colágeno tipo I en la matriz ósea (18, 19, 20).

3.3. Efectos en la formación ósea

Los GC producen sobre la línea celular de los osteoblastos varios efectos que se traducen en una disminución en la formación de hueso. Estos efectos dependen del estado de la diferenciación celular que hace que se produzca: deterioro en diferenciación celular hacia osteoblastos, aumento en la diferenciación hacia adipositos e incremento en apoptosis de osteoblastos maduros. Además de disminuir la población de osteoblastos, los GC producen inhibición en la función osteoblástica al producir inhibición en la síntesis de colágeno tipo I, el principal componente de la matriz extracelular, con la consecuente en la disminución de la matriz ósea disponible para mineralización. La disminución en la síntesis de colágeno tipo I se produce por alteración en mecanismos transcripcionales y postrcripcionales (18, 19, 20).

3.4. Efectos en los factores de crecimiento esquelético

Las células óseas secretan una variedad de factores de crecimiento de éstos; el que mayor impacta los GC es el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF I). Este factor estimula síntesis de colágeno tipo I y las tasas de aposición mineral ósea, además, disminuye la expresión de la colagenasa de tipo 3. No sorprende que los GC se opongan al efecto del IGF I; este efecto se obtiene al inhibir la expresión del gen que sintetiza este factor. Este efecto de los GC es revertido por la hormona paratiroidea, lo que se convierte en uno de los efectos beneficioso del uso de la paratohormona en el tratamiento de la osteoporosis por GC (21, 22, 23). Sin embargo, en el momento sólo hay un estudio publicado utilizando PTH(1-34) en el tratamiento de la OIG (24); se necesitan más estudios para poder utilizar este medicamento en esta indicación.

En conclusión, los GC tienen profundos efectos en el metabolismo óseo que fundamentalmente llevan a una disminución en la formación y el remodelamiento óseo.

Recientemente un muy interesante estudio ha planteado una nueva forma de explicar el efecto de los GC sobre las células óseas. Se demostró en un modelo animal que los GC producen en realidad un deterioro de la función de los osteoclastos por un daño en la constitución del citoesqueleto celular, lo que se traduce en una incapacidad en la adherencia de la célula a la superficie ósea y una incapacidad para que los organelos celulares encargados de la resorción, localizados en el borde en cepillo, desarrollen su función. Estos efectos se traducen en un desacople en el proceso de remodelado óseo entre el osteoclasto y el osteoblasto, lo que lleva finalmente a la osteoporosis. Este concepto, por haber sido publicado recientemente, requiere de mayor confirmación, pero sin duda plantea un cambio en los conceptos patogenéticos de la osteoporosis inducida por GC(25).

3.5. Expresión clínica

El uso crónico de esteroides produce una variedad de efectos secundarios que se describieron desde el inicio de su formulación. Los efectos directos a nivel óseo descritos son las fracturas y la osteonecrosis. Las fracturas se presentan especialmente en los huesos con mayor contenido de hueso trabecular, como vértebras, costillas y pelvis. Estas fracturas hacen que se produzcan manifestaciones que llamaríamos indirectas sobre el hueso; es así como en las fracturas vertebrales se altera la estática de la columna y se produce discapacidad funcional con dolor lumbar, que es muy sintomática para los pacientes(23, 26).

La pérdida ósea inducida por esteroides es más rápida durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento, y afecta más el hueso trabecular que el cortical; consecuentemente, hay un mayor riesgo de pérdida ósea en la columna que en la cadera. Después de la fase de pérdida rápida hay una fase de desaceleración en el deterioro óseo, pero que es continuo y no debe dar la falsa percepción de recuperación en la calidad ósea(27)

El grado de pérdida ósea está relacionado con la dosis y la duración de la terapia; hasta las dosis consideradas fisiológicas administradas por largo tiempo producen incremento en el riesgo de fractura. Laan y colaboradores mostraron cómo con una dosis de 7,5 mg diarios de prednisona por cinco meses se presenta una disminución de 8% en la DMO a nivel de la columna lumbar. La osteoporosis es dependiente de la dosis de GC. Aunque no hay una dosis verdaderamente segura, menos de 5 mg. por día parece ser el umbral por debajo del cual la toxicidad de los esteroides sobre el hueso afecta menos a los pacientes. Las dosis diarias entre 5 y 9 mg de prednisona se asocian con pérdida ósea a nivel de la columna lumbar pero no sobre el cuello femoral. Debe anotarse que el uso de la terapia de días alternos no disminuye el riesgo de osteoporosis por esteroides(28, 29).

Existen factores de riesgo que hacen más notorio el efecto de los GC en el hueso. Las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis después de la exposición a estos medicamentos, aunque el efecto de los esteroides sobre el metabolismo óseo es igual para hombres y mujeres y, por tanto, ambos deben ser tratados de igual forma(30).

En los pacientes sometidos a trasplante, la pérdida ósea acelerada es un problema significativo. Otros factores, como el hipogonadismo, la deficiencia de vitamina D, la malnutrición, la actividad física reducida, el deterioro de la función renal y la misma enfermedad preexistente, además del efecto mismo inducido por los GC, se suman para inducir osteoporosis en este grupo de pacientes. La incidencia de fracturas en este grupo de pacientes es alta en el primer año postrasplante, y éstas suelen presentarse en sitios no usuales(31).

Las enfermedades reumatológicas son por sí mismas factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. En la artritis reumatoide, el proceso inflamatorio mediado por células T y el estado de inactividad al que se ve sometido el paciente son factores que inducen osteoporosis. El uso de los GC se suma al efecto producido por la enfermedad sobre el metabolismo óseo(27). Sin embargo, algunos estudios han propuesto que el uso de dosis bajas de esteroides o incluso de dosis altas, por cortos períodos de tiempo, se oponen al efecto de la enfermedad sobre el hueso, y los GC se convierten en protectores del deterioro de la masa ósea inducido por la entidad de base(32, 33). Para efectos prácticos y mientras la controversia en AR se resuelve, los consensos establecen de manera clara que todo paciente que consuma GC por más de tres meses se debe proteger del efecto sobre el hueso(34).

La osteoporosis es una enfermedad que se presenta con frecuencia en los pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente el asma y la EPOC, y como es bien conocido, estas patologías son tratadas con esteroides con mucha frecuencia(35). Sin embargo, la osteoporosis observada en los pacientes con EPOC no es sólo explicada por el uso de esteroides. Para el caso del asma, los esteroides influyen mucho más en la presentación la OIG. Y este concepto es válido no sólo para los pacientes tratados con esteroides orales sino que también en los pacientes tratados con dosis de budesonida inhalada por encima de 800 microgramos diarios algunos autores han demostrado cambios en la densidad mineral ósea y supresión de la suprarrenal(36). Este hallazgo es confirmado con un metaanálisis publicado recientemente, en donde se anota que este efecto se puede observar y se recomienda a los médicos que tomen medidas preventivas(37). Sin embargo y pese a lo anteriormente expuesto, el efecto neto de los esteroides inhalados es menor al producido por las formas orales(36), por lo que en el grupo de pacientes con patologías pulmonares crónicas se sigue proponiendo preferir el uso de los esteroides inhalados a las otras formas de administración disponibles para estos fármacos.

3.6. Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

Pese al gran conocimiento que existe sobre el efecto del uso crónico de los esteroides en el metabolismo óseo y a que se conocen y se han publicado guías de tratamiento(38, 39, 40, 41, 42, 43,) para evitar este efecto, la formulación de terapia protectora por parte de los médicos no es la esperada. Un trabajo de Peat y colaboradores describe cómo entre 214 pacientes que recibían una terapia crónica con esteroides por diferentes patologías, sólo 6% tenía algún régimen preventivo(44). Para 1995, fecha de publicación de este estudio, esta práctica podía estar justificada, puesto que para ese momento apenas se comenzaba a conocer los primeros medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, en un estudio muy reciente se encuentra

que la prevención de la OIG sigue siendo inferior a la esperada y al desarrollo del conocimiento. En primer lugar, a sólo el 19% de las mujeres posmenopáusicas se les realizó una densitometría ósea previo al inicio de terapia con esteroides por tiempo prolongado. Este porcentaje llega sólo al 6% en hombres y en premenopáusicas. En relación con el tratamiento, las cifras mejoran pero son aún insuficientes. A un 50% de las mujeres posmenopáusicas se les da tratamiento preventivo; esta cifra es muy superior a la de hace 10 años, cuando sólo se les daba a un 24% en el mejor de los casos(45). En Colombia se evaluó la conducta diagnóstica y terapéutica de los reumatólogos de la ciudad de Barranquilla utilizando la revisión de historias clínicas, en tres centros de atención para pacientes reumáticos. Se encontró que el 50,41% de los pacientes recibió algún tipo de conducta diagnóstica y el 79,3%, conducta terapéutica, cifras que se comparan favorablemente con las informadas internacionalmente. Sin embargo, para el diagnóstico y tratamiento se emplearon métodos y prescripciones de menor evidencia científica y menor costo que reflejan la poca capacidad económica de la población atendida(46). Estas cifras son mejores, pero todavía falta un buen porcentaje de mujeres que no reciben tratamiento. Como se desprende del trabajo colombiano, las medidas de prevención son cuatro veces más practicadas por los reumatólogos que por el resto de médicos que formulan glucocorticoides.

Las razones para que la prevención de la OIG no sea ordenada por los médicos tratantes pueden ser múltiples. Se ha propuesto que no hay un conocimiento real del problema o que se desconocen las pautas de tratamiento y prevención de la entidad. Con relación a las pautas también se ha encontrado que en algunos aspectos son confusos o difíciles de ejecutar, lo cual hace que se presenten las fracturas pese al conocimiento de la patología. Finalmente, en algunos casos son los pacientes quienes no aceptan o no toman el tratamiento por múltiples razones, entre las cuales se destacan los efectos secundarios de los fármacos ordenados y sus altos costos(47).

Dentro de las estrategias para reducir el efecto metabólico óseo se recomiendan(48): (ver tabla 2)

- a) Utilizar la dosis de esteroides de acción corta más baja y por el menor tiempo posible, o recomendar el uso de formas farmacéuticas que tengan un menor impacto sobre el metabolismo óseo, como las preparaciones inhaladas o tópicas(49, 50).
- b) Dentro de las medidas no farmacológicas se recomienda mantener una dieta bien balanceada y baja en sodio. Realizar ejercicios de soporte de peso e isométricos para prevenir la debilidad muscular proximal.
- c) Asegurar una dosis de calcio de 1.500 mg diarios, más una dosis de 400 a 800 unidades de vitamina D. La hipercalcemia debe ser monitorizada(51).
- d) A menos que esté contraindicado, el reemplazo hormonal debe iniciarse en toda mujer postmenopáusica, mujeres premenopáusicas con bajo nivel de estradiol y hombres con bajo nivel de testosterona. Este punto en el momento genera controversia. Esto se debe a que esta recomendación se hizo un año antes de la publicación de los resultados del llamado estudio WHI(52). Los hallazgos informados en el *Women Health Initiative study* mostraron que la terapia de reemplazo hormonal

puede aumentar los riesgos de cáncer de mama y enfermedad coronaria resultados que hacen que actualmente el uso de la terapia hormonal como prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides esté en entredicho y, por lo tanto, se deben preferir otras terapia de protección. De otro lado, la terapia de reemplazo hormonal con testosterona en hombres con hipogonadismo mejora la calidad de la trabécula ósea y mejora la DMO(53). Sin embargo, en OIG este efecto no ha sido estudiado.

- e) Prescribir un diurético tiazídico para controlar la hipercalcemia.
- f) Medir la densidad mineral ósea al inicio y cada 6 a 12 meses durante los primeros 2 años de terapia para evaluar la eficacia del programa de prevención. En pacientes que van a recibir glucocorticoides en dosis mayores a 5 mg al día de prednisona o su equivalente por más de tres meses y la densidad mineral ósea tomada antes del inicio de la terapia con esteroides es de -1.0 desviaciones estándar o menos, se debe prescribir un bisfosfonato o algún otro de los fármacos propuestos para prevención.
- g) Si la pérdida ósea se presenta pese a una prevención apropiada o si la terapia hormonal está contraindicada, se debe considerar el uso de otro agente antirresortivo como los bifosfonatos o la calcitonina.

La falla al tratamiento escogido se debe considerar en aquellos pacientes cuya densidad mineral ósea se deteriore en un 3% al nivel de la columna lumbar y/o más del 6% con respecto a la medición basal en la cadera. Se debe considerar falla terapéutica a la aparición de nuevas fracturas osteoporóticas clínicas o morfométricas(48). En estos casos se debe cambiar el tratamiento propuesto. El uso de los agentes que estimulan la formación ósea, como los análogos de la hormona paratiroidea, pueden ser una buena alternativa en estas circunstancias(54). Sin embargo, se requieren estudios más prolongados que permitan demostrar la eficacia que se observa en el estudio publicado.

La necrosis ósea avascular es una complicación que se presenta usualmente con el consumo de GC. Su fisiopatología no está bien esclarecida, por lo cual se han propuesto teorías como la inhibición de la angiogénesis y el desarrollo de apoptosis de las células óseas estimuladas por los esteroides(55, 56). Se ha demostrado que esta complicación se puede presentar a cualquier nivel, incluso de forma asintomática, aunque es en la cabeza femoral, las rodillas y los hombros en donde se observa con mayor frecuencia(57). El riesgo de desarrollar osteonecrosis está relacionado con la dosis y el tiempo de exposición, y suele observarse con la utilización de dosis altas, aunque este efecto también se ha demostrado con el uso de dosis bajas(58).

CONCLUSIONES

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es un notable efecto secundario del uso de estos fármacos que desafortunadamente no es tomado en cuenta por un buen número de médicos que los utilizan con frecuencia. Esta complicación se puede prevenir con medidas farmacológicas y no farmacológicas. Todo paciente

a quien se le deba prescribir glucocorticoides por tiempo superior a tres meses en dosis mayores a 5 mgs de prednisona o su equivalente debe ser evaluado y tratado, si los resultados así lo indican, para prevenir las fracturas y la osteonecrosis ósea, complicaciones serias que afectan la calidad de vida de los pacientes y en algunos casos pueden llevar a la muerte.

Tabla 1

1.	Enfermedades endocrinas
a.	Hiperparatiroidismo
b.	Síndrome de Cushing
c.	Hipogonadismo
d.	Hipertiroidismo
e.	Hiperprolactinemia
f.	Diabetes mellitus
g.	Acromegalia
2.	Enfermedades hematopoyéticas
a.	Mieloma múltiple
b.	Mastocitosis sistémica
c.	Leucemias y linfomas
d.	Anemia de células falciformes y talasemia
3.	Enfermedades del tejido conectivo
a.	Osteogénesis imperfecta
b.	Síndrome de Ehlers-Danlos
c.	Síndrome de Marfan
4.	Enfermedades inducidas por drogas
a.	Glucocorticoides
b.	Heparina
c.	Anticonvulsivantes
d.	Metotrexate y ciclosporina A
e.	Análogos de Ngr.
f.	Antiácidos que contienen aluminio
5.	Enfermedades renales
a.	Insuficiencia renal crónica
b.	Acidosis tubular renal
6.	Enfermedades gastrointestinales y nutricionales
a.	Síndrome de malabsorción
7.	Misceláneas
a.	Inmovilización prolongada
b.	Alcoholismo
c.	Post trasplantados

Tabla 2
Prevenición y tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides

1.	Medidas No Farmacológicas
	• Evitar otros factores de riesgo para osteoporosis
	i. Tabaquismo
	ii. Consumo de alcohol
	• Fomentar ejercicio
	• Fomentar nutrición adecuada
	• Medidas para evitar las caídas
2.	Medidas Farmacológicas
	• Primera elección: Bisfosfonatos orales
	• Segunda elección: Terapia hormonal sustitutiva Calcitonina intranasal Raloxifeno (mujeres postmenopáusicas) Bisfosfonatos endovenosos Bisfosfonatos endovenosos PTH humana(1-34) subcutánea
	• Fármacos complementarios
	- Calcio 1500 mgs día
	- Vitamina D: 400 – 800 UI/día
3.	Otras Medidas
	• Controlar patología de base con otros fármacos “ahorro de esteroides”

Financiación: Universidad del Norte.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Referencias

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17(1):1-45. Disponible en http://consensus.nih.gov/cons/111/111_intro.htm
2. Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez JP. Osteoporosis secundarias *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003, Vol. 26, Supl 3.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy *JAMA*, 2001; 285:785-795.
4. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, *et al.* Yield of Laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 2002; 87 (10): 4431-4437.
5. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250: 361-366.
6. Fujiwara S. Etiology and epidemiology of osteoporosis in men. *Clin Calcium*, 2006 Mar.;16(3):444-8.
7. Cakir B, Odabasi E, Turan M, Guler S, Kutlu M. Secondary osteoporosis in women. A retrospective análisis. *Arch Gynecol Obstet*, 2002 ; 266(4):214-7.
8. Cummings S, Bates D, Black D. Clinical. Use of Bone Densitometry Scientific Review. *JAMA*, 2002; 288:1889-1897.
9. Adler R, Rosen J. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:

- 641-654.
10. Lane N, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 465-483.
 11. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
 12. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:326-332.
 13. Van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-1389.
 14. Saag K. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am J Med* 1997; 130 (Suppl 6^a): 31L-39S.
 15. Steinbuch R, Burge A, Thompson *et al.* Use of corticosteroids increases risk of fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11: S114.
 16. Kanis JA, Johansson H, Oden A, *et al.* A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-9.
 17. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrine J* 2006; 53:27-34.
 18. McIlwain H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Preventive Medicine* 2003; 36(2): 243-249.
 19. Canalis E. Mechanism of glucocorticoids-induced osteoporosis. *Current Op Rheumatol* 2003; 15:454-457.
 20. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of Glucocorticoid Action in Bone. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2002; 966: 73-81.
 21. Weinstein RS. The pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheum* 2000; 18 (5 suppl): s35-s40.
 22. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003 Mar.; 70(2):109-18.
 23. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 352-357.
 24. 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* 1998; 102 (8):1627-33.
 25. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, *et al.* Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast *J. Clin. Invest.* 2006; 116:2152-2160.
 26. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27:235-253.
 27. Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol*, 1992 ;31(2):91-6.
 28. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss. in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*, 1993;119(10):963-8.
 29. Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, van de Putte LB, van Riel PL. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int*, 1993;52(1):5-9.
 30. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP 1997 Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12:1761-1768.
 31. Shane R, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Aaronson K, Adesso V, Lo SH. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997 82:1497-1506.
 32. Verhoeven AC, Boers M, te Koppele JM, van der Laan WH, Markusse HM, Geusens P, van der Linden S. Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-dose prednisolone.

- Rheumatology* 2001; 40 (11):1231-7.
33. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 2005; 165(11):1293-7.
 34. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Summary of a Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5681-5685.
 35. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med*. 2006; May (Epub ahead of print). Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16677808&dopt=Citation
 36. Mortimer KJ, Harrison TW, Tattersfield AE. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94(1):15-21.
 37. Hubbard R, Tattersfield A. Inhaled corticosteroids, bone mineral density and fracture in older people. *Drugs Aging*, 2004; 21(10):631-8.
 38. 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* 2001; 44:1496-503.
 39. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244:271-92.
 40. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Phys* 2001; 30:793-6.
 41. Geusens PP, de Nijs RNJ, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:324-5.
 42. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23:105-9.
 43. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, Rozenberg S, Boutsens Y. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporis Int*, 2006 Jan.; 17(1):8-19.
 44. Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis*, 1995 Jan.; 54(1):66-8.
 45. Saag KG, Gehlbach SH, Curtis JR, Youket TE, Wrleoy K, Lange JL. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*, 2006; 33(8):1651-7.
 46. Caballero-Uribe C, Acosta JG, Andrade FM, Hernández EA, Peñuela M. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides (OIC). Patrones de conducta en reumatólogos del Caribe colombiano. *Rev Col Reumatol* 2005; 12 (2): 159-164.
 47. Yood R. Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Are We Doing So Poorly? *J Rheumatol* 2006; 33: 1461-3.
 48. 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.
 49. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2001;16(3):581-8.
 50. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000 (6):993-1000.
 51. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 228-251.
 52. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003;349(6):523-34.

53. Benito M, Vasilic B, Wehrli FW, Bunker B, Wald M, Gomberg B, *et al.* Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res*, 2005;20(10):1785-91.
54. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, 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(5):944-51.
55. Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, Frenkel B. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2003; 13(2-4):221-35.
56. Smith DW. Is avascular necrosis of the femoral head the result of inhibition of angiogenesis? *Med Hypotheses*, 1997 ;49(6):497-500.
57. Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A, Shah AK, Present DH. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21(3):243-9.
58. Van Schaardenburg D, van den Brink HR, Wieringa HJ. Short-term steroid therapy, sometimes with long-term sequelae. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001;145(37):1769-73.