

Curso de la SEEN

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Osteoporosis is defined as a skeletal systemic disease characterized by reduced bone mass and deterioration of bone tissue microarchitecture, leading to increased bone fragility and susceptibility to fracture. Primary osteoporosis refers to osteoporosis occurring during the period of physiologic aging and, in women, to bone loss related to menopause. Secondary osteoporosis is caused by another medical condition or by drugs. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the second in frequency only after the osteoporosis that occurs after menopause and is the most common form of drug-induced osteoporosis. It is estimated that over 50% of chronic glucocorticoid users will develop bone loss leading to fracture. We use a case of GIOP to review areas of continued controversy, including the pathogenesis of GIOP, methods for diagnosis of GIOP, and an evidence-based approach for both GIOP prevention and treatment.

Key words: Osteoporosis. Glucocorticoids. Bifosfonates. Bone mineral density.

Osteoporosis secundaria a tratamiento con glucocorticoides

J. ESCALADA

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. Álava. España.

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a las fracturas. Se denomina osteoporosis primaria a la que acontece durante el período de envejecimiento fisiológico y, en la mujer, a la pérdida ósea relacionada con la menopausia. La osteoporosis secundaria es la que aparece por otros desórdenes o tras la toma de fármacos.

La osteoporosis secundaria al tratamiento con glucocorticoides u osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la forma más frecuente de osteoporosis inducida por fármacos, y la segunda en frecuencia tras la osteoporosis posmenopáusica. Se ha estimado que más del 50% de los consumidores crónicos de glucocorticoides desarrollarán pérdida de masa ósea que conduzca a la fractura. Mediante la presentación de un caso clínico de OIG se repasan los aspectos aún controvertidos, como la etiopatogenia, los métodos de diagnóstico y las medidas dirigidas a su prevención y su tratamiento.

Palabras clave: Osteoporosis. Glucocorticoides. Bifosfonatos. Densitometría mineral ósea.

CASO CLÍNICO

Varón de 37 años remitido por neumología a consulta de endocrinología por fenotipo cushingoide.

Antecedentes familiares

Sin interés. No existen antecedentes de fracturas osteoporóticas.

Antecedentes personales

Asma intrínseco grave corticodependiente diagnosticado a los 16 años de edad. Desde su diagnóstico ha seguido tratamiento con prednisona por vía oral, de forma diaria, con dosis medias de 15 mg/día. Otros tratamientos farmacológicos: inhaladores β_2 (a demanda) e inhibidores de los leucotrienos (montelukast) desde hace 4 años. Fractura de radio derecho a la edad de 22 años, y fractura de L₃ a la edad de 31 años, ambas tras caídas. Sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus. No fumador. Sin ingesta de etanol ni de cafeína.

Correspondencia: Dr. J. Escalada.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago Apóstol.
Olaguibel, 19. 01004 Vitoria. Álava. España.
Correo electrónico: javescalada@msn.com

Manuscrito recibido el 30-09-2004; aceptado para su publicación el 4-10-2004.

Enfermedad actual

El paciente es remitido por el servicio de neumología por aspecto cushingoide. En la anamnesis por aparatos, destacaba debilidad muscular proximal (dificultad para levantarse de la silla) e impotencia *coevundi* de 1 año de evolución. No se observaron otros síntomas de interés. La ingesta calculada de calcio en la dieta era de 1.000 mg/día. Como actividad física refería pasos diarios (30 min/día).

Exploración física

Peso, 82 kg; talla, 1,69 m; índice de masa corporal (IMC), 28,8 kg/m²; presión arterial (PA), 125/80 mmHg; frecuencia cardíaca (FC), 88 lat/min. Fenotipo cushingoide con equimosis y piel fina en las extremidades. Se observa atrofia muscular proximal, así como disminución de vello axilar y pubiano, con testes normales. La auscultación cardíaca es rítmica (88 lat/min), con sibilancias ocasionales; el resto de la exploración estaba dentro de la normalidad.

Exploraciones complementarias

Hemograma normal; velocidad de sedimentación globular (VSG), 4 mm/h; glucemia, 105 mg/dl; calcio, 9,6 mg/dl; fósforo, 3,8 mg/dl; creatinina, Na, K, GOT, GPT y proteínas totales dentro de la normalidad. Orina básica y sedimento normales. Calciuria, 225 mg/24 h.

La radiografía de tórax era normal y la de la columna dorsolumbar presentaba un aplastamiento de L₃.

Se solicitó una densitometría ósea (DXA Hologic) en la columna lumbar (0,702 g/cm², T-score -2,81 desviaciones estándar [DE] y Z-score -2,79 DE) y cadera (0,611 g/cm², T-score -2,55 y Z-score -2,30) y estudio analítico y hormonal adicional ante los datos densitométricos citados y por la impotencia *coevundi* que refería el paciente. Los resultados obtenidos fueron: testosterona total, 1,8 ng/ml (valores normales [VN]: 3-11); hormona luteinizante (LH), 2,1 mU/l; hormona foliculostimulante (FSH), 2,8 mU/l; tirotropina (TSH), 1,1 µU/ml; tiroxina (T₄) libre, 1,7 ng/dl; parathormona (PTH), 31 pg/ml (VN: 10-50); 25OHD, 39 ng/ml (VN: 12-54), fosfatasa alcalina ósea, 9,1 pg/l (VN: 7,4-15,7); prolactina, 8,2 ng/ml (VN: 2,9-17,1); cortisol basal, 1,5 µg/dl (VN: 5-25); corticotropina (ACTH) basal, 8,1 pg/ml (VN: 9-52). Tras los hallazgos citados, se instaura tratamiento y se planifica el seguimiento adecuado.

Pregunta 1

Según los criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ¿cuál sería el diagnóstico de la patología ósea que presenta este paciente?:

- a) Osteopenia.
- b) Osteoporosis.
- c) Osteoporosis establecida.
- d) Osteomalacia.

TABLA 1. Diagnóstico de osteoporosis. Criterios densitométricos según la OMS, en comparación con adultos jóvenes del mismo sexo (T-score)*

Normal	La DMO es mayor de -1 DE respecto a la T-score
Osteopenia	La DMO está entre -1 y -2,5 DE respecto a la T-score
Osteoporosis	La DMO es menor de -2,5 DE respecto a la T-score
Osteoporosis establecida	La DMO es menor de -2,5 DE y existen una o más fracturas osteoporóticas

Una DE representa un descenso de densidad ósea del 10-12%. DMO: densitometría mineral ósea; DE: desviación estándar.

*Modificada de World Health Organization¹.

Respuesta

En 1994 un panel de expertos de la OMS definió la osteoporosis como una enfermedad sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un consecuente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a las fracturas¹. Posteriormente, la American Association of Clinical Endocrinologist especifica que la osteoporosis es un complejo desorden endocrinológico del hueso y del metabolismo mineral², y remarca la importancia de dicha enfermedad para nuestra especialidad.

De todas formas, a día de hoy, el diagnóstico de osteoporosis se sigue basando en la densitometría mineral ósea (DMO) y se utilizan los criterios establecidos en el año 1994 por un grupo de expertos de la OMS^{1,3} (tabla 1). El diagnóstico se basa en la comparación de la DMO del paciente con la media de una población joven del mismo sexo, y se define como T-score. Así, la T-score representa el número de DE por encima o por debajo del valor densitométrico medio de un adulto joven sano. En el informe densitométrico también se refleja la Z-score, que representa el número de DE por encima o por debajo del valor densitométrico medio de un sujeto sano de su mismo sexo y edad. Aunque los valores de la T-score se definieron para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, son también válidos en pacientes en tratamiento con glucocorticoides⁴.

Para su medición, el método *gold standard* sigue siendo la absorciometría por rayos X de doble energía (DXA)⁵. Por tanto, nuestro paciente presenta una osteoporosis establecida, puesto que presenta una T-score ≤ -2,5 DE, y tiene fracturas por fragilidad.

La utilidad del estudio de la DMO es triple: para diagnosticar osteoporosis, para predecir el riesgo de fractura y para controlar la respuesta al tratamiento. La utilidad para la predicción del riesgo de fracturas se ha demostrado tras verificar que por cada DE de la DMO por debajo del valor medio, el riesgo de fractura aproximadamente se duplica⁶. Sin embargo, este riesgo debe valorarse en el contexto de cada paciente².

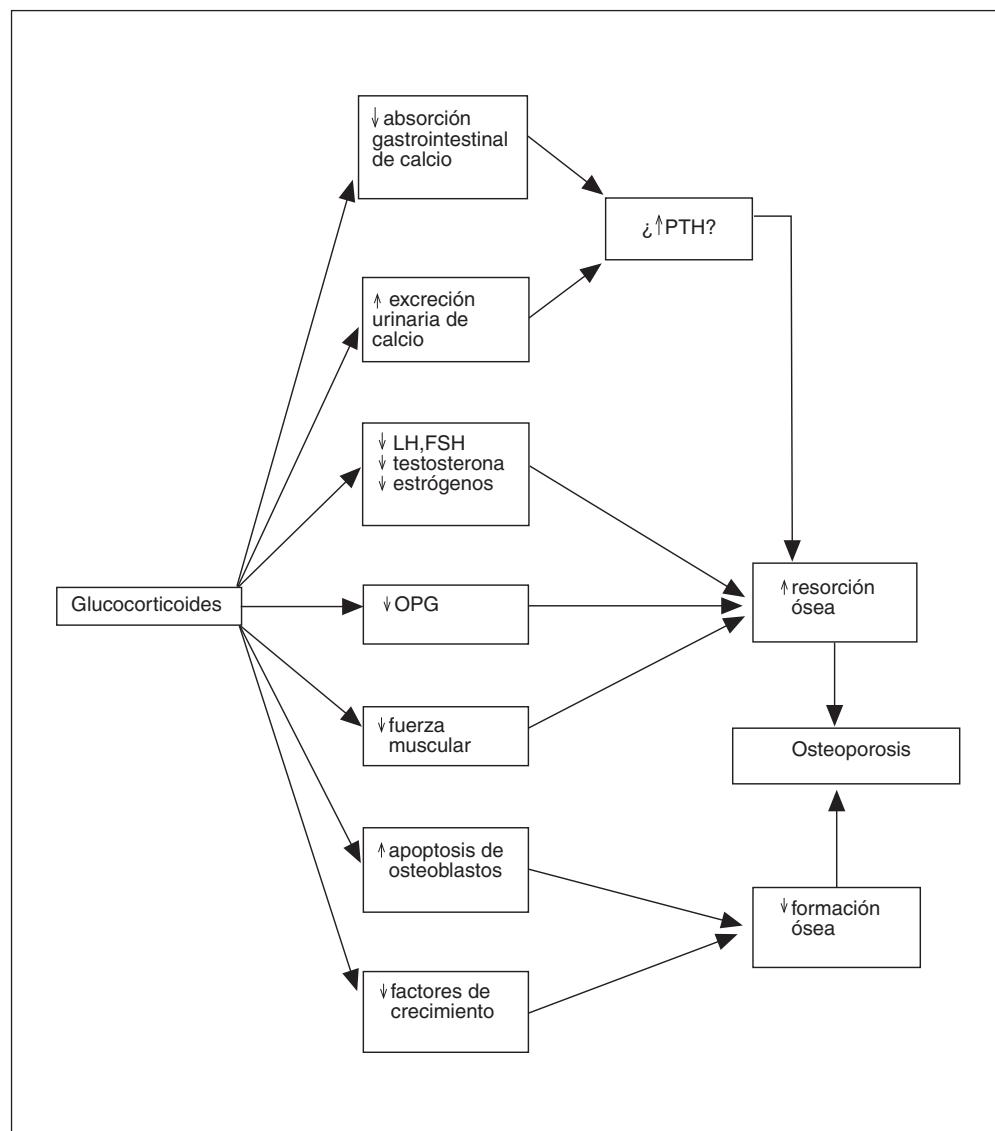


Fig. 1. Fisiopatología de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. PTH: parathormona; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; OPG: inhibición de osteoprotegerina. (Adaptada de Rubin y Bilezikian¹³.)

Pregunta 2

En la etiopatogenia de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) se han citado los siguientes factores:

- a) Inhibición de osteoprotegerina (OPG), inhibición de la absorción intestinal de calcio, inhibición de la transcripción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).
- b) Estimulación del *nuclear factor-κB ligand* (RANK-L).
- c) Estimulación de OPG, inhibición de RANK-L e inhibición de la absorción intestinal de calcio.
- d) Son ciertas 1 y 2.

Respuesta

En el varón, la causa más frecuente de osteoporosis es la idiopática o primaria, que supone en torno al 50% de los casos. Entre las osteoporosis secundarias,

que suponen el otro 50%, la más frecuente es la secundaria al tratamiento con glucocorticoides (en torno al 25% de todos los casos de osteoporosis), seguida por el abuso del alcohol, el hipogonadismo y otras menos frecuentes^{7,8}.

Se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides, a dosis de 2,5 mg/día de prednisona (o equivalente) durante 3 meses, ya tiene efectos perjudiciales sobre el hueso, y estos pacientes son considerados como de alto riesgo de desarrollo de osteoporosis, por lo que se recomienda al menos realizar DMO⁹. Los pacientes que reciben una dosis superior o igual a 7,5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses deben ser valorados para iniciar tratamiento⁶.

En el caso de nuestro paciente, las causas contribuyentes a su osteoporosis son el tratamiento crónico con glucocorticoides y el hipogonadismo, secundario a dicho tratamiento glucocorticoideo. La causa de dicho hipogonadismo parece ser la inhibición que los

TABLA 2. Factores que identifican qué personas deben estudiarse sobre la presencia de osteoporosis

Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo menores
Edad > 65 años	Artritis reumatoide
Fractura vertebral por compresión	Historia de hipertiroidismo clínico
Fractura de fragilidad en > 40 años	Tratamiento anticonvulsionante crónico
Historia familiar de fractura osteoporótica (especialmente fractura de cadera materna)	Ingesta baja de calcio
Tratamiento con glucocorticoides (> 3 meses)	Tabaquismo
Síndrome de malabsorción	Ingesta excesiva de alcohol
Hiperparatiroidismo primario	Ingesta excesiva de cafeína*
Propensión a caídas	Peso < 57 kg
Osteopenia radiológica	Pérdida de peso >10% del peso a los 25 años
Hipogonadismo	Tratamiento crónico con heparina
Menopausia precoz (< 45 años)	

La realización de densitometría mineral ósea está indicada en pacientes que cumplen al menos un criterio mayor o 2 criterios menores.

*Debe evitarse una ingesta superior a 4 tazas de café/día.

Adaptada de Brown y Josse⁶.

glucocorticoides ejercen sobre la liberación de gonadotropinas¹⁰. La etiopatogenia de la OIG es multifactorial (fig. 1). La alteración fundamental consiste en una reducción de la formación ósea¹¹, pero también induce de forma temprana un incremento acelerado de la reabsorción ósea tras el inicio del tratamiento^{8,12}. Con el uso continuado de glucocorticoides, esta acelerada reabsorción ósea se ralentiza, y se mantiene la acción supresora sobre la formación ósea como efecto dominante¹².

Aunque los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, sólo se producen mínimos cambios en las concentraciones séricas de PTH, que no parece estar implicada en la afectación ósea de estos pacientes¹³. Los principales cambios esqueléticos se deben a acciones directas de los glucocorticoides en las células óseas. En los últimos años, se han realizado diversos estudios sobre los efectos de los glucocorticoides sobre el eje RANK-L/OPG, que son señales osteoblásticas y mediadores finales de osteoclastogenia. RANK-L, expresado en células preosteoblásticas y estromales, se une a RANK en las células precursoras osteoclásticas. También parece necesaria la presencia del factor estimulador de colonias tipo 1, que se une a su receptor en las células preosteoclásticas. En estas condiciones, la unión de RANK-L a RANK induce la osteoclastogenia, mientras que OPG actúa como un receptor señuelo para RANK-L, evitando sus efectos sobre el hueso¹⁴. Los glucocorticoides aumentan la expresión de RANK-L y del factor estimulador de colonias tipo 1, e inhiben la producción de OPG, con la consecuente inducción de la osteoclastogenia.

Respecto a los efectos sobre la formación ósea, diversos estudios han demostrado una disminución de la osteoblastogenia, junto con un aumento de la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos, lo

que origina una disminución del número de osteoblastos^{15,16}.

Los glucocorticoides también ejercen sus efectos sobre el hueso a través de otros sistemas. En concreto, ejercen efectos inhibitorios sobre el eje hormona de crecimiento (GH)-IGF-1, y así los pacientes tratados con glucocorticoides tienen respuestas pobres de GH al estímulo con la hormona liberadora de GH (GHRH)¹⁷. Además, los glucocorticoides inhiben la transcripción de IGF-1 y disminuyen las concentraciones séricas de IGF-1¹⁸, y es conocido que el IGF-1 tiene efectos estimuladores sobre la formación ósea. Además, los glucocorticoides también inhiben la transcripción de la IGFBP-5, una proteína con efectos estimuladores sobre la formación ósea¹⁹. Otros efectos de los glucocorticoides son la disminución de la producción de hormonas sexuales^{10,20}, y sobre la vitamina D o sus receptores²¹.

La consecuencia final de todo ello es una pérdida de masa ósea, preferentemente en la zona trabecular y, por tanto, con mayor riesgo de pérdida en la columna respecto a la cadera¹².

Pregunta 3

Respecto al diagnóstico densitométrico del paciente que va a iniciar el tratamiento con glucocorticoides o que ya los está recibiendo, señale lo incorrecto:

a) La densitometría por DXA en columna lateral no debe utilizarse para el diagnóstico, pero puede tener un papel en el seguimiento.

b) La densitometría debe centrarse especialmente en el extremo distal del radio.

c) Realizar la densitometría por DXA en pacientes en tratamiento con dosis mayores de 2,5 mg/día de prednisona (o equivalente).

d) Los regiones esqueléticas que se deben analizar mediante densitometría por DXA son la columna posteroanterior (L_1-L_4) y la cadera.

Respuesta

El tratamiento sistémico con glucocorticoides con una duración superior a 3 meses es un factor de riesgo mayor de pérdida de masa ósea y de fractura, particularmente en mujeres posmenopáusicas y en varones mayores de 50 años (tabla 2)²². Pueden identificarse 2 grupos diferentes de pacientes de alto riesgo⁶:

1. Pacientes en los que se plantee tratamiento con dosis superior o igual a 7,5 mg de prednisona/día o equivalente durante más de 3 meses o que ya cumplen esta premisa: deben ser valorados para iniciar un tratamiento farmacológico para evitar la pérdida de masa ósea (grado de evidencia A).

2. Pacientes que han recibido tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses a una dosis inferior a 7,5 mg/día de prednisona: debe valorarse su riesgo de osteoporosis, al menos realizando una DMO (grado de evidencia B).

Escalada J. Osteoporosis secundaria a tratamiento con glucocorticoides

La DMO por DXA es el criterio de referencia para el diagnóstico no invasivo de osteoporosis⁵. La International Society for Clinical Densitometry ha establecido recientemente las pautas a seguir en cuanto al uso de técnicas densitométricas²³, y que en resumen son las siguientes. La medición de la DMO debe realizarse centralmente, es decir en la columna lumbar posteroanterior y en la cadera en todos los pacientes. La DMO debe medirse en el brazo en las siguientes circunstancias: cuando no se pueda medir o interpretar en la cadera y/o la columna, en casos de hiperparatiroidismo y en pacientes muy obesos, cuyo peso esté por encima del límite de peso de la mesa de DXA. Dentro de la columna, la medición se realiza en L₁-L₄, y sólo se excluirá aquella vértebra afectada por cambios estructurales o artefactos. La DMO lateral en columna no debe usarse para el diagnóstico, pero puede tener un papel en la monitorización. En la cadera (cualquiera de ellas), se realizará la DMO en el fémur proximal, el cuello femoral o el trocánter, seleccionando el de valor más bajo. No se debe utilizar el área de Ward para el diagnóstico. Finalmente, cuando se recurra a la DMO en el brazo, debe realizarse en el 33% distal del radio del brazo no dominante. La clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia no debe utilizarse con otras medidas periféricas de DMO que no sean el 33% del radio. Dichas medidas periféricas son útiles para valorar el riesgo de fractura, y teóricamente pueden utilizarse para identificar a pacientes con poca probabilidad de tener osteoporosis y a los que deberían ser tratados; sin embargo, esto no puede llevarse a la práctica clínica hasta que se establezcan puntos de corte específicos para cada dispositivo de medición y no deberían ser utilizadas en el seguimiento.

Además del estudio densitométrico, debe realizarse una evaluación analítica y radiológica en los pacientes tratados con glucocorticoides²⁴. Es recomendable que el estudio analítico incluya de forma habitual las siguientes determinaciones: hemograma, VSG, perfil hepático y renal, albúmina, iones, calcio, fósforo, calcidiol, análisis elemental de orina y calciuria de 24 h. Además, según el caso, pueden añadirse las siguientes determinaciones: TSH, PTH, FSH, LH, testosterona, proteinograma en sangre y orina, y proteinuria de Bence-Jones²⁵. En cuanto a la determinación de marcadores de recambio óseo, la recomendación actual es no realizarlos en la práctica clínica⁶, aunque algunos autores apuntan que un valor muy alto de un marcador de reabsorción ósea (como los aminotelopéptidos urinarios o las redes de desoxipiridinolina) puede identificar a los pacientes con un recambio óseo especialmente rápido o documentar una falta de respuesta al tratamiento²⁴. De todas formas, el recambio óseo acelerado también estaría indicado por una elevación del cociente calcio-creatinina en orina de 24 horas (superior a 250 mg en las mujeres o 300 mg en los varones). El estudio radiológico consiste en la realización

de una radiografía de columna dorsal y lumbar en 2 proyecciones o únicamente la lateral, para valorar el estado de las fracturas²⁵.

Pregunta 4

De las siguientes opciones terapéuticas para la OIG de este paciente, señale la incorrecta:

- a) Se recomienda una ingesta de calcio de 1.000-1.500 mg/día, y de vitamina D de 400-800 U/día.
- b) Tratamiento con testosterona.
- c) Los bifosfonatos serían el tratamiento de elección para el tratamiento de su osteoporosis.
- d) Dado su antecedente de fractura vertebral, sería de elección el tratamiento con calcitonina nasal.

Respuesta

En la figura 2 se muestran las recomendaciones actuales para la prevención y el tratamiento de la OIG²⁴, aunque la intervención más eficaz para la prevención de la pérdida ósea y las fracturas en usuarios de glucocorticoides es su suspensión, pasar a corticoides inhalados o, como mínimo, disminuir la dosis²⁶. Sin embargo, no siempre es posible por la gravedad de las enfermedades de base de los pacientes.

Puesto que los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su eliminación urinaria, se recomienda una ingesta de calcio de 1.500 mg/día y de 800 U/día de vitamina D²⁷ en todos los pacientes.

En los pacientes que precisan glucocorticoides de forma prolongada (igual o superior a 7,5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses) se recomienda añadir tratamiento con un bifosfonato⁶, desde el inicio de su tratamiento glucocorticoideo, siendo los más recomendados el alendronato^{28,29} y el risedronato^{30,31}. También se recomienda iniciar tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con T-score inferior a -1 o -1,5 DE, independientemente de la dosis de glucocorticoides que reciban^{24,25}. El alendronato se ha estudiado en pacientes tratados con glucocorticoides^{28,29} y en pacientes con síndrome de Cushing³², y se ha demostrado que a dosis entre 5 y 10 mg/día se produce una mejora estadísticamente significativa en la DMO en la columna, el trocánter y el cuello femoral. El alendronato a dosis de 70 mg en un único comprimido semanal también puede utilizarse en pacientes tratados con glucocorticoides³³, ya que ha demostrado su efectividad en la prevención y en el tratamiento de la OIG y reduce el riesgo de fractura vertebral²⁹. El risedronato también se ha estudiado en la prevención y el tratamiento de la OIG, demostrando mejoras de la DMO respecto a placebo en la columna lumbar y la cadera^{30,31}. Un análisis de estos estudios ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales en los pacientes que recibían 5 mg/día de risedronato³⁴. Así pues, los bifosfonatos se consideran el tratamiento de elección para la prevención y el tratamiento de la OIG⁶.

La calcitonina también se ha estudiado en la prevención y el tratamiento de la OIG, tanto en su forma nasal como en la inyectable. En los estudios de prevención, la utilización de calcitonina redujo la pérdida de masa ósea causada por los glucocorticoides, pero no consiguió una ganancia neta en la DMO³⁵⁻³⁷. En los estudios de tratamiento en pacientes con osteoporosis ya establecida o en aquellos en tratamiento prolongado con glucocorticoides, el tratamiento con calcitonina consiguió una ganancia neta en la DMO³⁸⁻⁴¹. Sin embargo, no existen datos referentes a la prevención de fracturas en ninguno de los estudios. Por tanto, la calcitonina no supone el tratamiento de elección en la OIG.

Recientemente, hemos asistido a la comercialización de la teriparatida (PTH[1-34]). Existen aún pocos estudios de su utilización en la OIG. En uno de ellos, realizado en mujeres posmenopáusicas con OIG, que ya recibían tratamiento crónico con estrógenos, la administración de PTH(1-34) a dosis de 25 µg/día por vía subcutánea durante 12 meses consiguió un aumento significativo del 11,1% en la DMO lumbar y un aumento no significativo del 2,9% en el cuello femoral⁴², pero en el seguimiento de ese mismo estudio sí se ha demostrado un incremento significativo de la DMO en la cadera⁴³. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que hayan demostrado datos favorables sobre el índice de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides; sí se ha demostrado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con reducción de la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas⁴⁴. Por tanto, los derivados de la PTH podrían llegar a ser una alternativa válida en el manejo de la OIG. Como efectos secundarios más significativos, se han citado la aparición ocasional de hipercalcemia e hipercalciuria, controladas tras la interrupción del aporte concomitante de calcio o tras pequeñas reducciones de la dosis⁴⁵. Aunque los estudios toxicológicos habían documentado casos de osteosarcoma en ratas tratadas con altas dosis de PTH (1-34) desde la infancia hasta su senectud, hasta la fecha, no se han descrito casos de osteosarcoma en humanos. El consenso actual es que el tratamiento con PTH (1-34) durante 1 o 2 años en personas mayores con osteoporosis no supone un riesgo de osteosarcoma ni de ninguna otra neoplasia⁶.

En los usuarios crónicos de glucocorticoides se debe considerar también la situación gonadal. En las mujeres perimenopáusicas, la medición de los valores de FSH y estradiol puede aclarar la situación. Las mujeres premenopáusicas con trastornos inflamatorios crónicos pueden tener también déficit estrogénico, que, a menudo, se manifiesta por oligomenorrea o amenorrea. En los varones tratados crónicamente con glucocorticoides o los que tienen síntomas de insuficiencia gonadal está justificada la determinación de testosterona, y se ha demostrado que el tratamiento sustitutivo con testosterona mejora la DMO en pacientes con concentraciones de testosterona total inferior a 2 ng/ml²⁴. La terapia sustitutiva con estrógenos y progestágenos, o incluso

tibolona, en mujeres posmenopáusicas o con testosterona en varones con hipogonadismo tratados con glucocorticoides por diferentes enfermedades, parecen prevenir o aumentar la DMO en la columna, pero no han demostrado una reducción del número de nuevas fracturas vertebrales en el contexto de OIG²⁷. Además, los datos recientes del Estudio de Salud de las Mujeres (WHI) por sus siglas en inglés, Women's Health Initiative, han puesto de manifiesto un aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedades cerebro y cardiovasculares y episodios de tromboembolia en mujeres posmenopáusicas en tratamiento sustitutivo con estrógenos (con o sin progestágenos)⁴⁶, por lo que no supone un tratamiento de primera elección en estas pacientes. Respecto a la utilización de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos, de los que el más conocido es el raloxifeno, no hay estudios en OIG.

A parte de los posibles tratamientos farmacológicos específicos para la OIG, existen otro tipo de medidas a tomar como serían: control de la actividad de la enfermedad de base, ahorro de corticoides sistémicos (indicación estricta, menor dosis y tiempo de tratamiento posibles y uso de otras vías de administración), corrección de los factores modificables de riesgo de osteoporosis, actividad física regular, abandono de hábitos tóxicos (tabaco, exceso de alcohol, exceso de cafeína), consejos prácticos para evitar caídas y preservar la agilidad y la estabilidad, etc²⁵.

En cualquier caso, la medición de la DMO por DXA central podría modificar en parte el planteamiento realizado, de modo que en los pacientes con DMO baja (con valores de T-score de -1 o -1,5 DE, según los autores) podría indicarse tratamiento con bifosfonatos u otros fármacos alternativos, aún en el supuesto de no recibir glucocorticoides durante más de 3 meses. Y a la inversa, si el resultado es normal, por encima de dicho valor, es posible que las medidas generales no farmacológicas y la administración de calcio y vitamina D sean inicialmente suficientes, salvo que estas condiciones cambien durante la evolución^{24,25}.

Pregunta 5

En cuanto al seguimiento de este paciente una vez iniciado el tratamiento de su OIG, señale la correcta:

- a) Las medidas terapéuticas recomendadas en cada caso deben mantenerse mientras dure el tratamiento con glucocorticoides, y podría ser recomendable continuar durante varios años más.
- b) Realizar el primer control densitométrico, a los 6 o 12 meses de iniciado el plan terapéutico, junto con examen clínico, analítico y radiológico.
- c) Realizar los siguientes controles cada 1 o 2 años.
- d) Todas son correctas.

Respuesta

Las medidas consideradas en cada caso deben mantenerse mientras dure el tratamiento con glucocorticoides, y podría ser recomendable continuar durante

Escalada J. Osteoporosis secundaria a tratamiento con glucocorticoides

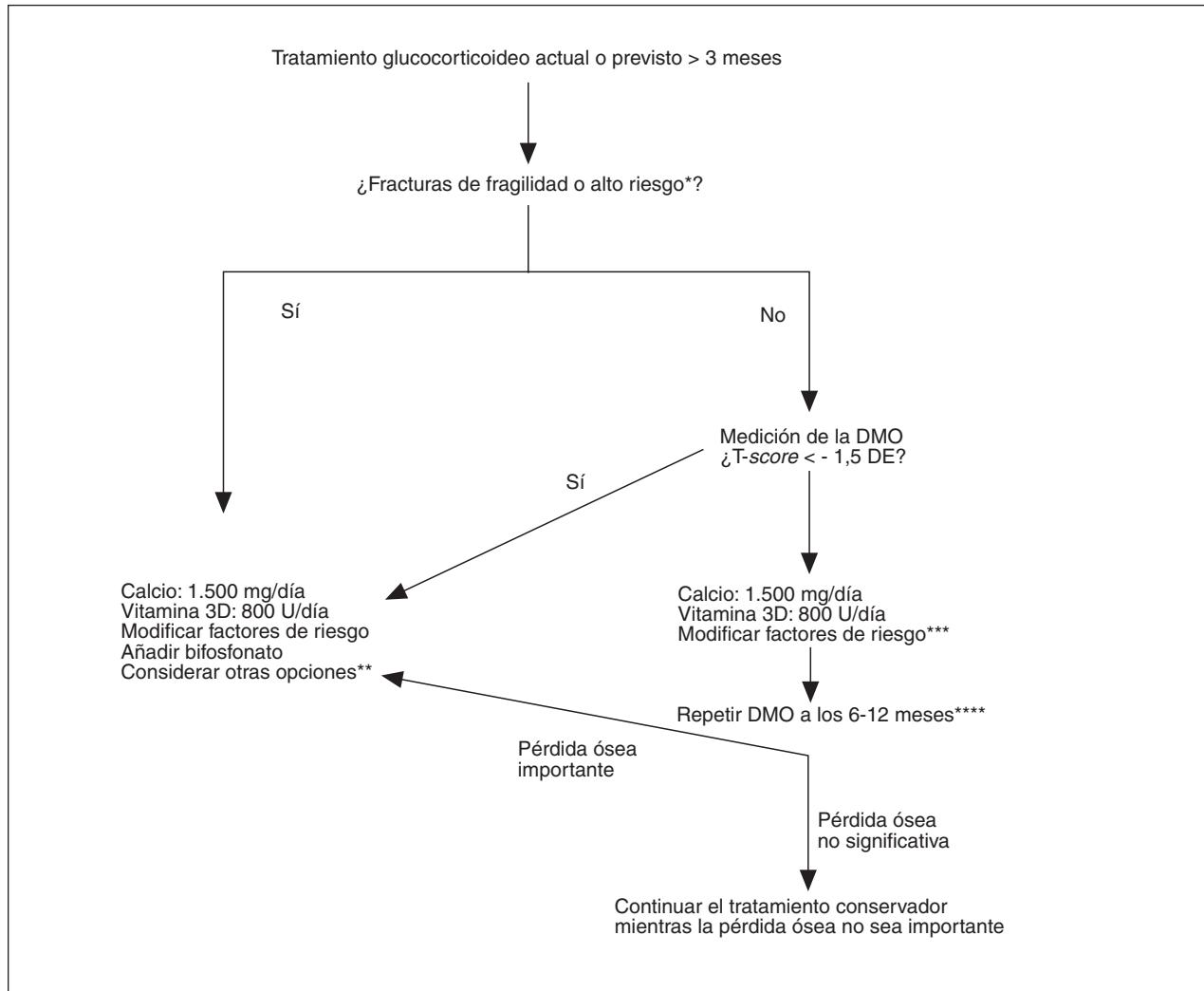


Fig. 2. Algoritmo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG). DMO: densitometría mineral ósea; DE: desviación estándar. *Consumidores de glucocorticoides de alto riesgo: dosis altas (> 20 mg/día de prednisona o equivalente) durante ≥ 3 meses; mujeres posmenopáusicas; alto riesgo de caídas. **Indicaciones de otros tratamientos en OIG: terapia hormonal sustitutiva (estrógenos/moduladores selectivos de receptores estrogénicos en mujeres hipogonadales sin contraindicaciones; testosterona en varones con testosterona libre baja; considerar combinación con bisfosfonato); calcitonina (intolerancia a bisfosfonato; dolor agudo por fractura); tiazidas (considerar su empleo en los primeros 2 años de tratamiento con glucocorticoides; hipercalciuria significativa). ***La modificación de factores de riesgo supone disminuir el consumo de tabaco, alcohol y cafeína, y aumentar el ejercicio con carga de peso. ****Durante los primeros 2 años de tratamiento; después, con menos regularidad. (Adaptada de Saag²⁴.)

varios años más, hasta 3 años según algunos autores⁴⁷, en los pacientes con DMO baja, salvo que por la situación individual esté indicado un tratamiento más prolongado. Mientras el paciente esté recibiendo terapia con corticoides, es aconsejable su seguimiento con evaluaciones periódicas (fig. 2), la primera al menos al año de iniciado el plan terapéutico y posteriormente anuales o bianuales, que incluyan un examen clínico, analítico, radiológico y densitométrico, con el fin de valorar tanto los efectos secundarios de la corticoterapia como la eficacia del tratamiento aplicado para prevenir la OIG o sus consecuencias, las fracturas^{24,25}. Se considera, desde el punto de vista de la DMO, como

ineficacia del tratamiento una pérdida de DMO mayor del 3% en la columna lumbar y/o mayor del 6% en la cadera respecto a la basal⁴⁷. También, si aparecen nuevas fracturas osteoporóticas, clínicas o simplemente morfométricas. En estos casos, se debe plantear un cambio en la estrategia inicial, con posibilidad de cambiar el fármaco elegido o, quizás, añadir uno nuevo, aunque no haya evidencia de su beneficio. Como alternativa al tratamiento antirreabsortivo en sí, podría plantearse la utilización de agentes anabolizantes, y entre ellos la terapia con análogos de la PTH de administración intermitente es posible que sea la opción más prometedora.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
2. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition with clinical updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003;9: 544-64.
3. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9: 1137-41.
4. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3651-5.
5. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisor, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.
6. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167 Suppl 10:S1-34.
7. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol.* 2001;28:2289-93.
8. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:326-32.
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
10. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:774-9.
11. Carbonare LD, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001;16:97-103.
12. Canal E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 5681-5.
13. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4033-41.
14. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-57.
15. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
16. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2907-12.
17. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998;19:717-97.
18. Delany AM, Durant D, Canal E. Glucocorticoid suppression of insulin-like growth factor I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol.* 2001;15:1781-9.
19. Gabbitas B, Pash JM, Delany AM, Canal E. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. *J Biol Chem.* 1996;271:9033-8.
20. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med.* 1986;104:648-54.
21. Godschalk M, Levy J, Downs RW Jr. Glucocorticoids decrease vitamin D receptor numbers and gene expression in human osteosarcoma cells. *J Bone Miner Res.* 1992;7:21-7.
22. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
23. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al, for the International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3651-5.
24. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:135-57.
25. Gutiérrez-Polo R. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26 Supl 3:63-80.
26. Pocock NA, Eisman JA, Dunstan CR, Evans RA, Thomas DH, Huq NL. Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1987;107:319-23.
27. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-503.
28. Saag KG, Emkey R, Schnitzer T, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med.* 1998; 339:292-9.
29. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids: a randomized double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202-11.
30. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RS, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2309-18.
31. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:1006-13.
32. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripathi FS, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1998;48:655-62.
33. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:235-53.
34. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:277-85.
35. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, Bianchi FA, Cividino AA, Craig GL, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:255-9.
36. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H, et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int.* 1996;58:73-80.

Escalada J. Osteoporosis secundaria a tratamiento con glucocorticoides

37. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1004-8.
38. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:104-7.
39. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;33:35-9.
40. Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Uotila Reilama K, Lahdentauta P, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol*. 1996;23:1875-9.
41. Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax*. 1994;49:1099-102.
42. Lane NE, Sánchez 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;102:1627-33.
43. Lane NE, Sánchez 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 trial. *J Bone Miner Res*. 2000;15:944-51.
44. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Hennerman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass among postmenopausal women with osteoporosis. *Lancet*. 1997;350:550-5.
45. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reznster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
46. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
47. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:228-51.