

Corticoides y osteoporosis

M. García-Bustínduy^a y M.A. Gantes^b

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

La primera causa de osteoporosis secundaria a fármacos son los glucocorticoides. Dosis diarias superiores a 5 mg o dosificación durante más de 3 meses incrementan la osteoporosis y las fracturas por fragilidad. Resulta crucial conocer las medidas para minimizar la osteoporosis en nuestros enfermos.

Palabras clave: corticosteroides, osteoporosis, bifosfonatos.

CORTICOSTEROIDS AND OSTEOPOROSIS

Abstract. Corticosteroids are the principal cause of secondary osteoporosis due to drug treatment. Doses of more than 5 mg daily and periods of treatment lasting more than 3 months increase the risk of osteoporosis and fragility fractures. It is therefore essential to be aware of measures to reduce the risk of osteoporosis in our patients.

Key words: corticosteroids, osteoporosis, bisphosphonates.

Introducción

Los glucocorticoides (GC) tienen una estructura básica que se compone de 17 átomos de carbono organizados en cuatro anillos, tres con seis carbonos y uno con cinco. Las modificaciones de esta estructura básica han permitido desarrollar componentes con variado grado de potencia y efectos adversos.

La cortisona es el primer corticosteroide (CET) introducido, en 1949, para uso médico y carece de actividad tóxica, pero la simple reducción del grupo carbonilo en la posición 11, introducida por Sulzberger y Witten en 1952¹, dio lugar a la síntesis de lo que ellos denominaron compuesto F y que, posteriormente, se conocería como hidrocortisona, uno de los CET tópicos más usados².

En 1953 se colocó el doble enlace entre los carbonos 1 y 2 de esta molécula, obteniéndose la prednisona. A partir de 1955 se introdujo la halogenación en uno de los anillos, con lo que se logró mayor potencia en la acción antiinflamatoria, y aparecieron la dexametasona y la betametasona.

En 1969 se sintetizó un corticoide tópico 1.000 veces más potente que la hidrocortisona, con alto poder de penetración, el clobetasol.

Por último, habría que citar, dentro de los de uso sistémico, la aparición de un derivado azólico, el deflazacort, con menor efecto mineralocorticoide y osteopenizante^{3,4}.

El número de derivados es muy amplio, así como las vías de administración por las que se puede utilizar. Con frecuencia se obtienen ésteres distintos de un mismo producto para emplearlos por diferentes vías. Con algunos de uso tópico se ha conseguido mantener la potencia antiinflamatoria y reducir la capacidad de difusión, con el fin de que no sean activos por vía sistémica. Sin embargo, no debemos olvidar que los esteroides tópicos de alta potencia se pueden absorber y que se han descrito efectos sistémicos con su empleo⁵.

Por su parte, la osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la resistencia ósea, dependiente de la densidad y la calidad del hueso, que predispone a sufrir fracturas⁶. La gravedad del traumatismo no es la causa fundamental de la rotura, sino la fragilidad del hueso⁷ y las fracturas se producen, por orden de frecuencia, en columna vertebral (pasan a menudo inadvertidas y no se informan), zona distal del antebrazo (fractura de Colles) y proximal del fémur (pacientes mayores de 75 años).

El remodelado óseo se lleva a cabo por las denominadas unidades multicelulares óseas⁸, que se pueden observar en la superficie del hueso trabecular como lagunas irregulares o en el hueso cortical como sistemas cilíndricos harvesianos relativamente uniformes. El proceso comienza cuando los osteoblastos del recubrimiento óseo, una vez estimulados, liberan factores que se unen a los receptores de los osteoclastos, lo que conduce a la diferencia-

Correspondencia:
Marta García Bustínduy.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias.
Ofra, s/n. 38320 La Laguna. Tenerife. España.
mgarciaab@ull.es

ción y activación de estas células, que son las encargadas de la resorción ósea. Posteriormente, oleadas de osteoblastos forman la matriz ósea. En todo este proceso de remodelado es esencial el equilibrio perfecto entre resorción y formación⁶.

Las causas más frecuentes de osteoporosis idiopática son la edad avanzada y la menopausia. Esta última afecta a un 35 % de mujeres mayores de 50 años y a un 50 % de las mayores de 75 años⁹.

El tratamiento crónico con esteroides supone la primera causa de osteoporosis secundaria a fármacos y es la denominada internacionalmente osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC).

Los CET causan osteoporosis por varios mecanismos tales como la disminución de esteroides sexuales por inhibición de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y del IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1 o *insulin growth factor-1*)¹⁰; asimismo causan un efecto inhibitorio directo sobre los receptores de los osteoblastos, impidiendo la maduración de sus precursores¹¹; producen además una estimulación directa de la actividad osteoclástica¹² y tienen un importante papel reduciendo la absorción de calcio en el intestino delgado, que es una función dependiente de la vitamina D¹³, a la vez actúan sobre las células renales, ocasionando una disminución de la reabsorción tubular del calcio. Este incremento en la eliminación renal y la reducción de la absorción intestinal de calcio provoca un hiperparatiroidismo secundario que contribuye también al aumento de la actividad osteoclástica (tabla 1).

Después del tratamiento con CET se han demostrado, mediante técnicas densitométricas, pérdidas de un 20 % de masa ósea en antebrazo, columna y cuello del fémur¹⁴.

La mayoría de los estudios encuentran que dosis por encima de 5 mg/día producen pérdidas óseas significativas¹⁵ y que con dosis acumuladas superiores a 30 g la osteoporosis se presenta en el 78 % de los casos siendo la incidencia de fracturas de hasta el 53 %¹⁶. Por su parte, los marcadores de formación ósea, tales como la osteocalcina, proteína sintetizada por los osteoblastos y el propéptido carboxiterminal del colágeno I, sufren descensos inmediatos al inicio de la terapia con estos fármacos y no se recuperan hasta pasadas dos semanas de su suspensión. Además, los marcadores óseos de resorción, como la piridinolina y la desoxipiridinolina, experimentan una elevación de sus niveles urinarios¹⁷. Todos estos datos nos indican una gran precocidad en el inicio de la resorción ósea y una duración importante en los efectos de los CET en el metabolismo del hueso.

Aunque la dosis diaria, la dosis acumulada y el sexo son importantes en el desarrollo de la osteoporosis, la intensidad del efecto osteoporótico de los CET no afecta por igual a todos los pacientes sometidos a las mismas dosis, lo que implicaría factores de riesgo osteoporótico de tipo ge-

Tabla 1. Vías por las que los corticoides causan osteoporosis



ACTH: hormona adrenocorticotropa; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

nético. Su influencia puede ser de hasta un 75 % en la aparición de osteoporosis¹⁸, lo que explica la gran variabilidad de respuesta a factores ambientales como la dieta, el ejercicio y los fármacos.

Protocolo

Emplearemos la dosis mínima eficaz en cualquier paciente que deba recibir GC sistémicos, independientemente de la duración prevista y la dosis del tratamiento, intentando pautarla a días alternos. La toma se realizará por la mañana para respetar el ritmo circadiano. Por otro lado, podemos reducir las dosis sistémicas empleando esteroides tópicos, sin olvidar que se absorben y que, por ello, pueden causar, a su vez, efectos sistémicos.

Historia clínica

Es recomendable realizar una historia clínica para confirmar los factores de riesgo individuales (tabla 2).

Así, la edad superior a 65 años supone, en sí misma, un riesgo de pérdida de masa ósea. Además, el sexo femenino tiene la desventaja del déficit progresivo de estrógenos. Con todo ello, debemos entender que a edades avanzadas los varones tienen una incidencia menor de osteoporosis. Si existen fracturas previas por fragilidad, la osteoporosis ya está establecida y ello nos ahorra pruebas complementarias y nos dirige el tratamiento. Los antecedentes familiares de fracturas, por línea materna sobre todo, también nos indican una mayor tendencia a la fragilidad ósea. Conocer los hábitos tóxicos del paciente, valorar el ejercicio físico y la ingesta de calcio diario resulta fundamental a la hora de establecer unas nuevas pautas correctoras y preventivas. Debemos investigar comorbilidades como el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, la epilepsia, los tratamientos con heparina, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamato-

Tabla 2. Factores de riesgo para la osteoporosis



Tabla 3. Datos que se deben recoger en la historia clínica



ria intestinal, pues favorecen la aparición de osteoporosis, y, por su parte, los antecedentes de litiasis renal, ya que puede limitar el tratamiento con calcio (tabla 3).

Pruebas complementarias

En aquellos pacientes en que tengamos previsto tratamientos de larga duración (mayor de tres meses), en aquellos con enfermedades ampollosas, conectivopatías o eczema constitucional severo, por ejemplo, debemos solicitar analítica general con calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-hidroxi vitamina D, parathormona intacta y calciuria en orina de 24 horas. Además, se realizará una radiografía simple de columna dorso lumbar en proyección lateral y también es recomendable realizar una densitometría ósea al inicio del tratamiento.

Tratamiento

Es aplicable a todos los pacientes que están recibiendo o van a recibir un tratamiento prolongado con GC, definido como:

1. Más de 3 meses con 5 mg/día o más de prednisona o dosis equivalente de otro GC.
2. Más de 4 ciclos de GC en el último año (independientemente de la dosis).

Medidas generales

Se aplicarán normas para modificar el estilo de vida, con el fin de que los esteroides afecten al paciente lo menos posible (tabla 4).

Fármacos

Calcio y vitamina D

Se indicarán 500-1.000 mg/día de calcio y 400-800 UI de vitamina D al día por vía oral durante las comidas para su mejor absorción. Este suplemento está indicado en todos los enfermos con tratamiento esteroideo crónico. La dosis debe ajustarse según la calciuria de 24 horas detectada en el primer balance fosfo-cálcico que habremos solicitado al inicio del estudio:

1. Calciuria < 150 mg/24 horas: 1.000 mg de calcio + 800 UI de vitamina D al día.
2. Calciuria entre 150-300 mg/24 horas: 500 mg de calcio + 400 UI de vitamina D al día.
3. Calciuria > 300 mg/24 horas. Indica que se trata de un paciente hipercalcémico. En lugar de calcio y vitamina D habría que pautar diuréticos del tipo tiazidas. En estos casos debería remitirse al enfermo a la Unidad de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas de nuestro entorno, generalmente en el Servicio de Reumatología.

Tabla 4. Estilo de vida recomendado ante un tratamiento esteroideo sistémico

Debe solicitarse una revisión con balance fosfo-cálcico un año después de iniciar el tratamiento. Si la calciuria es mayor de 300, la revisión debe hacerse cada 6 meses.

Fármacos antirresortivos

Según las recomendaciones del *American College of Rheumatology*, los bifosfonatos han mostrado eficacia para prevenir las fracturas por fragilidad debidas a la OIC, por ello deben recomendarse para prevenir la pérdida ósea en todos los hombres mayores de 65 años y las mujeres postmenopáusicas sometidos a tratamiento esteroideo sistémico en el que se prevea una duración superior a tres meses, así como en aquellos en los que los valores de densidad mineral ósea, calculados mediante densitometría ósea, estén por debajo de los límites normales¹⁹. Los bifosfonatos se unen a la hidroxapatita de la superficie del hueso y previenen la reabsorción ósea²⁰.

Pueden emplearse el risedronato a dosis de 5 mg/día o el alendronato a dosis de 10 mg/día. En un artículo reciente²⁰, dirigido a dermatólogos, se recomienda el uso del risedronato y el alendronato en sus presentaciones semanales por su mejor cumplimiento. Deben indicarse en ayunas, con un vaso de agua, no se deben ingerir alimentos en la siguiente media hora y el paciente no deberá recostarse en la hora posterior a la toma, pues se incrementa el riesgo de irritación del tracto gastrointestinal superior.

En el caso de estar contraindicado el uso de bifosfonatos (pacientes con dificultades para deglutir, esofagitis por reflujo u otros trastornos de motilidad gastrointestinal), el paciente debería remitirse a la Unidad de Osteoporosis.

En aquellos enfermos que continúen con tratamiento esteroideo al cabo de un año es aconsejable repetir la densitometría a los 12 meses para determinar los cambios en la densidad mineral ósea.

Si el índice de masa ósea ha aumentado, está estable o ha disminuido menos de un 3% con relación al previo, consideramos que el tratamiento es eficaz. Si la masa ósea ha disminuido más de un 3% anual deberá modificarse el tratamiento.

Por último, si a pesar de todas las medidas ya mencionadas se presenta una fractura patológica, resulta oportuno remitir al enfermo a la Unidad de Osteoporosis que nos corresponda.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sulzberger MB, Witten VH. Effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1952;19:101-2.
2. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in Dermatology. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:47-58.
3. Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1995;50:317-33.
4. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol.* 1993;32 Suppl 2:S11-4.
5. Robertson DB, Maibach HI. Adverse systemic effects of TCS. En: Maibach HI, Surber C, editors. *TCS.* Basel: Karger; 1992. p. 163-9.
6. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
7. NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
8. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indexes of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1995;10:466-73.
9. EPOS Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
10. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med.* 1986;104:648-51.
11. Chyun YS, Kream BE, Raisz LG. Cortisol decreases bone formation by inhibiting perosteal cell proliferation. *Endocrinology.* 1984;114:477-80.
12. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:973-8.
13. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest.* 1977;60:253-9.
14. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112: 352-64.
15. 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.

- tis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 963-8.
16. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:49-52.
 17. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum.* 1995;38:902-6.
 18. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367:284-7.
 19. 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.
 20. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients. *Arch Dermatol.* 2006;142:82-90.