

# Glucocorticoides

Marina Arriagada  
Clínica de Reumatología y Rehabilitación

Los glucocorticoides (GC) son usados frecuentemente en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias, ya sea reumáticas, broncopulmonares, intersticiales, cutáneas o vasculíticas.

Se ha demostrado que los GC usados por vía oral y parenteral producen pérdida ósea y aumentan el riesgo de fractura; existe asimismo cierta evidencia que muestra que los GC inhalados en altas dosis podrían tener efectos adversos en el esqueleto.

La prevalencia de osteoporosis (OP) en pacientes que reciben GC por más de seis meses alcanza el 50%, siendo ésta la causa más común de OP secundaria.

No es fácil evaluar la acción precisa de los GC en el esqueleto y separarla de la enfermedad de base por la cual fueron prescritos; si sumamos a esto la presencia de otros factores de riesgo individual, ya sean genéticos o ambientales, y especialmente cuando estamos analizando una población de adultos mayores, la dificultad aumenta. Para ilustrar esto pongamos como ejemplo la Artritis Reumatoidea, que está asociada a pérdida ósea local y generalizada y a un aumento de la incidencia de fracturas osteoporóticas. En un estudio realizado en nuestro grupo de trabajo analizamos 177 pacientes con Artritis Reumatoidea, 164 mujeres y 13 hombres; en este grupo de edad promedio 51 años ( $\pm 13$ ) examinamos diferentes factores de riesgo, y uno de los pocos que fueron significativamente independientes en el análisis multivariado fue la dosis acumulativa de GC (prednisona sobre 10 g).

La patogénesis de la OP inducida por GC es multifactorial y no conocida completamente. Los GC alteran el balance entre formación y resorción ósea; al comienzo el aumento de resorción ósea parece ser especialmente responsable de la pérdida acelerada de masa ósea, pero el mecanismo principal del efecto deletéreo de los GC en el hueso a la larga sería la disminución de la formación ósea. Estos efectos se atribuyen a la alteración en la secreción de hormonas sistémicas, reducida directa o indirectamente por el exceso de GC.

Los GC inhiben la absorción intestinal de calcio por una acción independiente de vitamina D, a la vez que aumenta la excreción urinaria de calcio al reducir su reabsorción tubular, y esto produce un balance negativo de calcio y un aumento de la secreción de hormona paratiroidea, lo que a su vez estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos. Por otro lado, los GC disminuyen la secreción de esteroides adrenales y gonadales al suprimir la secreción de hormonas pituitarias.

Estos cambios ayudan a comprender los hallazgos clínicos y son la base de algunas intervenciones para la prevención y tratamiento de la OP inducida por GC, pero no explican totalmente el proceso a nivel tisular.

Existen evidencias de que los GC pueden alterar la producción de citoquinas y factores de crecimiento a nivel local, produciendo cambios en el equilibrio óseo. Se ha reportado disminución en la producción de colágeno tipo I, osteocalcina, IGF1 y también de proteínas de unión (*binding proteins*); los GC bloquean la osteoprogesterina, estimulan la expresión de RANKL en los osteoblastos y prolongan la supervivencia de los osteoclastos, lo que podría explicar la fase inicial de pérdida ósea rápida con el tratamiento con GC.

Una buena noticia es que la pérdida ósea inducida por GC es reversible, lo que ha sido demostrado en pacientes con Síndrome de Cushing; datos epidemiológicos indican que el riesgo de fractura se reduce significativamente en pacientes tratados con GC al suspender el tratamiento.

Por lo tanto, debemos prevenir y tratar la OP; como primera medida, es muy importante la medición de densidad ósea en pacientes que comienzan un tratamiento prolongado con GC, especialmente si estamos frente a una población mayor, la que incluye mujeres posmenopáusicas. Debe tenerse en cuenta que el umbral de fractura no es bien conocido, pero claramente se produce a valores de densidad ósea más altos que en personas que no consumen GC. Algunos investigadores sugieren considerar T score crítico de -1,5 en vez de -2,5 para pacien-

tes con dosis mayores de 7,5 mg diarios de prednisona o equivalentes.

La dosis de GC a usar debe ser la menor posible; el uso en días alternos, si bien puede ser útil en niños, no ha demostrado lo mismo en adultos.

Van Staa *et al.* en un estudio de 244.235 pacientes tratados con GC versus 244.235 controles encontraron que el riesgo de fractura de cadera se dobla y el de fractura vertebral se quintuplica por dosis orales de prednisona sobre 7,5 mg diarios.

Las diferentes intervenciones farmacológicas para la prevención y tratamiento de la OP inducida por GC tiene por objeto aumentar la absorción intestinal de calcio, disminuir la excreción urinaria de calcio, disminuir la reabsorción ósea, estimular la formación ósea y, mejor aún, una combinación de todo esto.

Se han publicado pocos estudios bien controlados con el uso de calcio, vitamina D o sus metabolitos y con tiazidas.

Existen datos limitados en el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y calcitonina; en cambio, sí existen estudios bien diseñados con bisfosfonatos (etidronato, alendronato y risedronato) que muestran ser efectivos en la prevención y tratamiento de la OP inducida por GC.

La hormona paratifoidea es una opción prometedora.

- Reid IR 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; 15:1006-1013.
- Saag KG et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 1998; 339:292-299.
- Sambrook P et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *New Engl J Med* 1993; 328:1742-1752.
- Van Staa TP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3224-3229.

#### BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1791-1801.
- Adachi JD et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 1997; 337:382-387.
- Adachi JD et al. Two-year effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
- Amin S et al. A meta-analysis ranking efficacy of treatments for corticosteroid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl 9):5137.
- Arriagada M et al. Inflammatory Rheumatic Diseases and Osteoporosis Proceedings. XIX ILAR Congresses Rheumatology Communications Consultants, Singapore 1997; 292-296.
- Cohen S et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-2318.
- Dalle Carbonare I et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:97-103.
- Eastell R. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *J Int Med* 1995; 237:439-447.
- Eastell R et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *J Int Med* 1998; 244:271-292.
- Gulko PS et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:199-206.
- Lane NE et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998; 102:1627-1633.
- Manolagas SC et al. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061-1066.