

Hospital La Inmaculada

Sesión Clínica del Servicio de Medicina Interna. "Guías de actuación ..."

GUÍA DE ACTUACIÓN EN OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES (OIC)

Pedro L. Carrillo Alascio
F.E.A. Medicina Interna

Bibliografía:

- Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. Protocolos SEMI. 2007.
- Osteoporosis. Protocolos SEMI. 2004.



23 de Abril de 2008

OBJETIVOS DE LA SESIÓN

- **OBJETIVOS GENERALES:**

- Establecer una “guía de actuación en osteoporosis inducida por corticoides”, de uso en el Servicio de Medicina Interna, que disminuya la variabilidad clínica en la atención de los pacientes con este problema de salud, así como las morbilidades derivadas del no reconocimiento de este problema.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Revisar los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de la osteoporosis inducida por corticoides.
- Revisar el tratamiento farmacológico y no farmacológico basado en la mejor evidencia científica.
- Establecer de forma consensuada y basada en la mejor evidencia científica los procedimientos de actuación para la práctica clínica de este problema de salud entre los FEAs de nuestro Servicio.

CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS

Enfermedad sistémica caracterizada por una **masa ósea baja** y un deterioro de la microarquitectura esquelética, lo que conlleva un aumento de la fragilidad ósea, y por tanto del riesgo de fractura.

Enfermedad metabólica ósea más frecuente

Masa ósea medida por densitometría (DMO) de una persona determinada con la media del "**pico de masa ósea**" que se alcanza al final de la juventud (**T score**). Con este sistema se establecen cuatro categorías diagnósticas:

1. Normal: una DMO hasta una desviación estándar (DE) por debajo del pico de masa ósea ($T > -1$).
2. **Osteopenia**: masa ósea entre -1 y $-2,5$ DE.
3. **Osteoporosis: DMO menor de $-2,5$ DE.**
4. Osteoporosis severa (establecida): cuando, además, se añade la existencia de una o más fracturas.

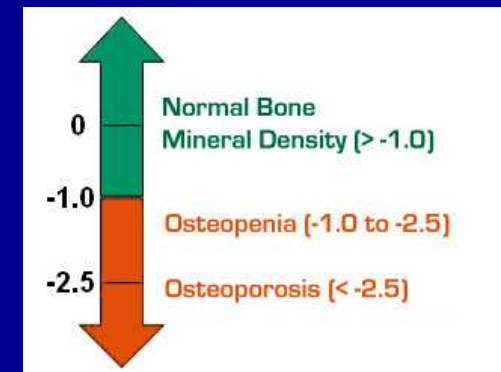
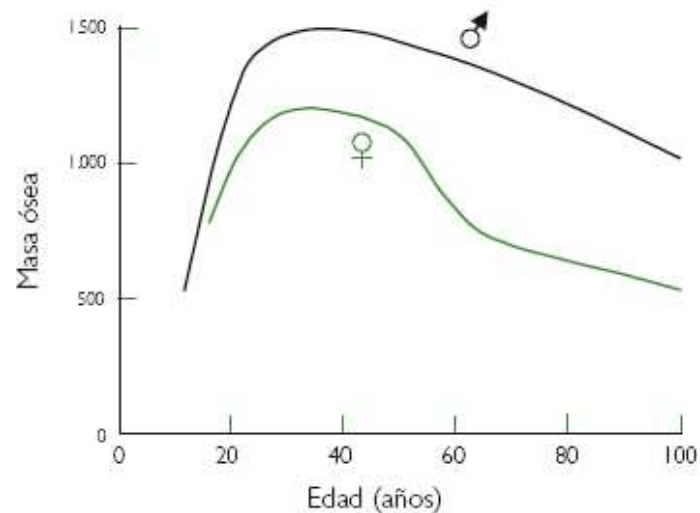


Figura 1. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida.



Por 100.000 mujeres (en miles)

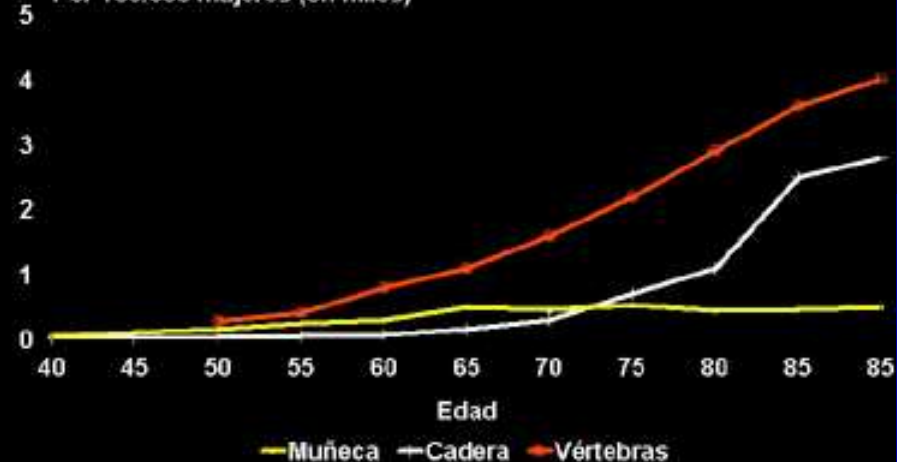


Figura 6. Frecuencia de las fracturas en la mujer posmenopáusica

Tabla 3. Principales factores de riesgo de osteoporosis.

- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| - Edad | - Síndrome de malabsorción |
| - Sexo | - Delgadez |
| - Antecedente personal de fractura | - Pérdida de peso importante |
| - Antecedente familiar de fractura | - Alcohol |
| - Hipogonadismo | - Anticomiciales |
| - Menopausia precoz | - Baja ingesta de calcio |
| - Tratamiento con glucocorticoides | - Inmovilización prolongada |

CAUSAS SECUNDARIAS DE OSTEOPOROSIS

Endocrinopatías: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, déficit GH, diabetes mellitus tipo I, hipogonadismo femenino (hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, anorexia nerviosa, menopausia precoz), hipogonadismo masculino (fallo gonadal primario o secundario).

Enfermedades digestivas: síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedades inflamatoria intestinal, etc.), gastrectomía subtotal, cirrosis hepática/cirrosis biliar primaria, ictericia obstructiva crónica, alactasia.

Desórdenes hematológicos: mieloma múltiple, leucosis, linfomas, anemias hemolíticas, mastocitosis sistémica.

Conectivopatías: artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, homocistinuria.

Drogas: alcohol, heparina, corticoides, anticomiciales, ciclosporina, tiroxina, análogos de GnRH, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa.

Alteraciones de la nutrición: déficit de calcio y vitamina D, dietas hiperproteicas, cafeína, alcohol, anorexia nerviosa.

Otros: inmovilización, hipercalciuria, postrasplante.

INDICACIONES DE LA DMO

Tabla 4. Indicaciones de la densitometría ósea.

A. Situaciones clínicas de alto riesgo	B. Deformidades vertebrales y osteopenia radiológica
Menopausia precoz	
Corticoterapia crónica	
Malabsorción	
Hiperparatiroidismo	
Mieloma	
Postrasplante	
Hipertiroidismo	
Anorexia nerviosa	
Historia materna de fractura de cadera	
IMC bajo (<19 kg/m ²)	
	C. Historia de fracturas no traumáticas
	D. Monitorización de respuesta terapéutica

Si el resultado influye en la decisión terapéutica

Los esteroides son empleados en Medicina Interna y, a dosis elevadas en ocasiones, en:

- enfermedades **sistémicas** autoinmunes,
- enfermedades **pulmonares** (como el asma bronquial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica),
- en enfermedades **intestinales** inflamatorias crónicas (como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn),
- en enfermedades **hematológicas** (como las anemias hemolíticas autoinmunes),
- o en enfermedades **reumáticas** de base inmunológica (como la artritis reumatoide).

Muchas de estas enfermedades conllevan “per sé” pérdida de masa ósea, mediado por citoquinas inflamatorias (Artritis Reumatoide).

CORTICOIDES Y OSTEOPOROSIS

- El amplio uso en nuestros días de los glucocorticoides ha hecho que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la **causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos**.
- Se ha estimado que el 0,5% de la población general y el **1,7% de las mujeres de más de 55 años** reciben esteroides orales.
- **Sólo menos del 7% - 14% de los pacientes reciben algún tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea.**
- El reconocimiento de este problema y la actuación precoz son fundamentales, debido a las consecuencias de los GC sobre el hueso.

RIESGO DE FRACTURA EN OIC

- En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7.5 mg/día de prednisona producen pérdida de densidad mineral ósea (DMO). Algunos estudios reducen esta cifra a **2,5 mg/día**.
- Los sujetos que reciben estas dosis diarias tienen un riesgo incrementado de:
 - pérdida de DMO (que se produce sobre todo en los **seis** primeros meses), especialmente en el hueso **trabecular**,
 - **fractura vertebral (RR= 2.86; IC 95%, 2.56-3.16)** y,
 - fractura de cadera (RR= 2.01; IC 95%, 1.74-2.29).
- El riesgo de fractura aumenta especialmente **a partir del tercer mes de tratamiento**.
- Existe una clara relación dosis-dependiente en el riesgo de fractura, y un **30-50%** de los sujetos tratados crónicamente sufrirán fracturas (al menos el doble de lo que cabría esperar para la población general).

RIESGO DE FRACTURA EN OIC SEGÚN DMO

El primer estudio longitudinal para estimar la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes que recibían GC fue efectuado por Van Staa et al.

En el se comprobó que la incidencia de fractura era mayor en los pacientes que tomaban GC con cualquier valor dado de de DMO.

Por ello, se ha sugerido utilizar valores más elevados de puntuación T para comenzar el tratamiento preventivo en pacientes que van a tomar GC a largo plazo.

Así, varios autores sugieren elevar el umbral para comenzar a aplicar medidas farmacológicas preventivas a una puntuación T entre -1 y -1,5.

INFLUENCIA DE LA DOSIS EN LA OIC

La pérdida ósea depende de la dosis y la duración del tratamiento, lo primero que nos planteamos al evaluar al paciente en tratamiento con GC es conocer cuál es la dosis o la duración de la terapia esteroidea que consideramos de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Parece que no existe una dosis segura. Se considera que los pacientes que reciben tratamiento con 5 mg/día de prednisona (o su equivalente) durante más de 3 meses tienen aumentado su riesgo de fractura. Algunos estudios bajan esta cifra hasta 2,5 mg de prednisona.

El riesgo de fractura aumenta con la dosis acumulada, pero **cuando se suspende el tratamiento con GC el riesgo de fractura disminuye de la misma manera,** independientemente de la dosis total alcanzada.

OIC SEGÚN FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

La pérdida ósea producida por los GC administrados por vía **oral** es proporcional a su potencia antiinflamatoria, y la administración a días alternos no supone ningún beneficio para el hueso

Los GC **inhalados** pueden asociarse a una disminución leve de la masa ósea, y en cuanto al riesgo de fractura, los diferentes estudios dan resultados contradictorios, posiblemente debido a los efectos de la enfermedad subyacente, diferencias en las potencias y las dosis de los corticoides empleados y el uso intermitente de esteroides orales.

CALCIO Y VITAMINA D

- **Suplementos de calcio y vitamina D:** enlentecen pero no detienen la pérdida ósea inducida por esteroides, carecemos de datos concluyentes de su eficacia en disminuir la incidencia de fractura.
- En un reciente metaanálisis los **análogos activos de la vitamina D** (calcitriol y alfacalcitriol) utilizados en ensayos clínicos de prevención y tratamiento de la OIC preservaban la DMO de forma más eficaz que el tratamiento sólo con la suplementación habitual de calcio y vitamina D₃, y además mostraron eficacia en disminuir la incidencia de fractura vertebral.



BIFOSFONATOS

- Los bisfosfonatos orales etidronato, alendronato y risedronato han mostrado en diferentes estudios su eficacia para la prevención y el tratamiento de la OIC disminuyendo la incidencia de fractura vertebral, en general ya durante el primer año de tratamiento.
- Los resultados fueron más evidentes en mujeres posmenopáusicas, pero varones y mujeres premenopáusicas también se beneficiaron.
- Se menciona en todas las recomendaciones la especial precaución con el tratamiento con bisfosfonatos en mujeres premenopáusicas que deseen tener hijos, debido a la larga vida media de los bisfosfonatos y su potencial daño teratogénico.
- El resto de bifosfonatos, ranelato de estroncio, terapia hormonal, ... Sólo han demostrado aumentos de la DMO, sin evidencias sobre disminución del riesgo de fractura en OIC, fundamentalmente porque no existen ensayos dirigidos a este objetivo.

Las siguientes recomendaciones son de aplicación en aquellos pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo **esteroides orales** en la dosis y el tiempo que constituyan riesgo de osteoporosis.

Los pacientes que reciben corticoides inhalados, en enemas, transdérmicos, en infiltraciones locales y en bolos deben ser **evaluados individualmente** al margen de estas recomendaciones.

HISTORIA CLÍNICA

En todo paciente debe realizarse una historia clínica completa y una exploración física detallada, incidiendo en lo siguiente:

A) Otros factores de riesgo conocidos para la osteoporosis: AF de fracturas, fracturas personales previas, menopausia precoz, bajo peso, periodos amenorreicos, hábitos tóxicos y estilos de vida (actividad física, insolación, etc), ingesta de calcio, etc.

B) Enfermedades de base: repercusión de la misma sobre el esqueleto, tiempo de duración y otras terapias recibidas.

C) Tratamiento con corticoides: dosis diaria, dosis acumulada, tiempo estimado de tratamiento acumulado y/o futuro, y tipo de esteroide.

D) Recoger manifestaciones clínicas derivadas de posibles fracturas vertebrales: disminución de talla, dolor de espalda, presencia de cifosis y/o escoliosis.

E) Recoger otros datos de hipercortisolismo: edemas, cara de luna llena, estrías rojo-vinosas, HTA, ...

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A) Análisis general.

B) Pruebas analíticas opcionales relacionadas con el metabolismo óseo: calciuria de 24 horas, PTHintacta, 25 (OH) vitamina D, TSH. No hay consenso respecto a los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

C) Radiología lateral de columna dorsal centrada en D8 y columna lumbar centrada en L2.

D) Densitometría ósea por DXA.

No hay acuerdo sobre la utilidad de otros medios de medición de masa ósea cuando no es posible la DXA.

MEDIDAS GENERALES

- A) **Dieta** equilibrada, rica en calorías y pobre en sodio.
- B) **Ejercicio físico** regular de acuerdo con la capacidad funcional del paciente (caminar de 30 a 60 minutos diarios).
- C) Abstinencia de **tabaco** y moderación en el consumo de **alcohol**.
- D) Exposición **solar** moderada.
- E) Prevención de **caídas** en personas predispuestas.
- F) Tratar con la **mínima dosis esteroidea posible**.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

¿A QUIÉN TRATAR?

Cualquier T score

T score inferior a -1,5

**Mujeres
postmenopáusicas**

Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de **5 mg/día** durante más de 3 meses.

Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de **2,5 mg/día** durante más de 3 meses

**Mujeres
premenopáusicas
o varones**

Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de **7,5 mg/día** durante más de 3 meses.

Pacientes vayan a recibir o estén recibiendo más de **5 mg/día** durante más de 3 meses

A todos los pacientes con fracturas previas por fragilidad

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

¿CON QUÉ TRATAR?

En todos los casos suplementos de calcio (500-1000) y vitamina D (800-1000)

Antirresortivos (RIS, ALN), duplicando intervalo si $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, precaución en mujeres en edad de gestación.

El resto de fármacos considerar en circunstancias especiales.

- Bifosfonato iv si intolerancia oral
- PTH si grave (múltiples fracturas, DMO extremadamente disminuida)
- Hormonal, en hipogonadismo.

OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR

A) **Duración del tratamiento mientras se mantengan los esteroides.**

B) Controles evolutivos:

Densitometría anual.

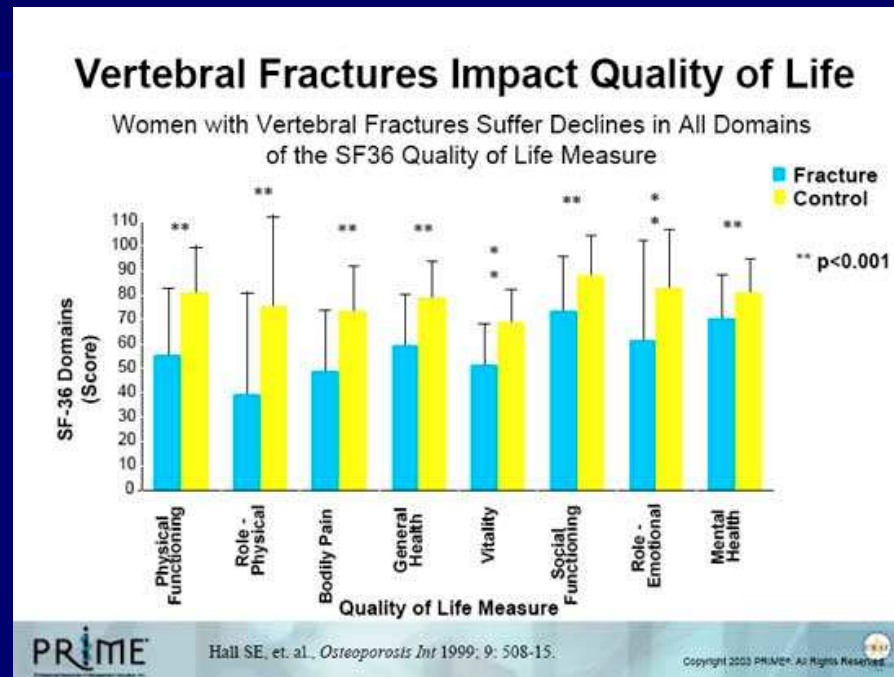
RX lateral de columna dorsal y lumbar en caso de llevar más de 3 años consecutivos con tratamiento esteroide, y antes si se sospecha fractura vertebral.

C) Tiazidas: en caso de hipercalciuria y/o coexistencia de HTA, puede considerarse el uso de tiazidas.

Lo óptimo sería la **prevención primaria** en pacientes que inician el tratamiento esteroideo. Sin embargo, en pacientes que llevan ya un **tiempo con corticoides**, el tratamiento serviría para estabilizar y/o aumentar la masa ósea y disminuir el riesgo de fractura.

En trabajos recientes se ha puesto de manifiesto que son **aún muy pocos los enfermos tratados de forma continua con GC** que reciben algún tipo de intervención encaminada a reducir la acción nociva de estos fármacos sobre el hueso. Sólo un tercio de las fracturas vertebrales producidas por GC son sintomáticas. Por lo tanto, la prevención de la OIC requiere una **actitud de alerta y “sensible”** para su diagnóstico y tratamiento.

- La prevención en la OIC resulta coste-efectiva porque el tratamiento puede limitarse al **período de exposición a los GC**, donde el riesgo de fractura es mayor y puede suceder muy pronto.



Las diferentes guías y recomendaciones adoptan la estrategia **«nunca es demasiado pronto y nunca es demasiado tarde para tratar»**.

Mujer de 65 años, postmenopáusica, con reciente diagnóstico de EII, que precisa para su control 5-ASA, Azatioprina y corticoides orales a dosis equivalentes a 10 mg/día de Prednisona. No presenta otra patología y en la RX lateral de columna no se aprecian fracturas vertebrales. QUE ACTITUD LE PARECE LA MÁS CORRECTA:

A) Solicitaría DMO e iniciaría calcio y bifosfonatos si la Tscore fuera menor de -2.5.

B) Solicitaría DMO e iniciaría calcio y bifosfonatos si la Tscore fuera menor de -1.5.

C) No precisa DMO de entrada, directamente iniciaría calcio y vit D, sin bifosfonatos ya que hasta ahora no tiene factores de riesgo de osteoporosis.

D) Dado que se trata de una mujer postmenopausica que va a recibir más de 5 mg de Prednisona durante más de 3 meses, iniciaría directamente Calcio+Vit D y Bifosfonatos. Solicitaría DMO para control evolutivo de Tscore.

Varón de 50 años, con diagnóstico de Polimialgia Reumática, que precisa para su control dosis de 6 mg/día de prednisona desde hace 1 año. Además presenta nefropatía diabética con CICr de 30 ml/min. QUE ACTITUD LE PARECE LA MÁS CORRECTA:

A) Solicitaría DMO e iniciaría calcio y bifosfonatos si la Tscore fuera menor de - 2.5.

B) Solicitaría DMO e iniciaría calcio si la Tscore fuera menor de -1.5.

C) No precisa DMO de entrada, directamente iniciaría calcio y vit D, sin bifosfonatos, ya que se trata de un varón que recibe dosis bajas de corticoides

D) Solicitaría DMO. Dado que se trata de un varón que va a recibir más de 5 mg de Prednisona durante más de 3 meses, indicaría Calcio+Vit D y Bifosfonatos si la Tscore fuera menor de -1.5.



El bifosfonato lo administraría a la dosis habitual, cada 2 semanas.