

Dirección Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Sección Neumología. Fundación Favaloro. Av. Belgrano
1746, piso 7º, 1093 Capital Federal
Tel/Fax 4378-1367
e-mail marilasaab@hotmail.com
jcaneva@ffavaloro.org

Osteoporosis en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Autores: María Angélica Saab¹, María Zorrilla², Mariano Mazzei², Juan Ossés², Jorge Cáneva²

(1) Servicio de Tisiopneumología. Hospital Francisco Muñiz

(2) Sección Neumología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro

Osteoporosis. Generalidades.

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteración de la microestructura, que provoca fragilidad del mismo y aumento del riesgo de fracturas. La osteoporosis es resultado de un desequilibrio entre el proceso de formación ósea a partir de osteoblastos y de resorción ósea, producto de la acción de osteoclastos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1994 definió osteoporosis basado en la medición de densidad mineral ósea (DMO) por densitometría ósea. Se establecieron 4 subtipos según los valores encontrados en relación con la puntuación T (DMO media de la población adulta sana):

- 1) Normal: DMO superior a menos una desviación estándar (DE) de la puntuación T.
- 2) Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DE.
- 3) Osteoporosis: DMO inferior a 2.5 DE.
- 4) Osteoporosis grave: DMO menor a -2.5 DE, se asocia la presencia de fracturas.⁽¹⁾

Existen factores nutricionales, hereditarios, endocrinos y en relación a la actividad física que son de importancia en la formación de masa ósea y juegan un rol fundamental en el desarrollo de osteoporosis.

Osteoporosis en pacientes con EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye la cuarta causa de morbilidad en los Estados Unidos, se calcula que en el año 2020 representará la quinta causa de morbilidad en el impacto global de enfermedades a nivel mundial⁽²⁾

La presencia de una pérdida de masa ósea progresiva y la instalación de osteoporosis está docu-

mentada en los pacientes portadores de esta patología. Un trabajo que evaluó pacientes con EPOC en estadio avanzado determinó que solo un 34% de los pacientes tenían una DMO en columna lumbar dentro de valores normales y solo un 22% en cadera. Los portadores de EPOC presentaron osteoporosis en columna vertebral en un 30% y 49% en cadera, osteopenia en columna vertebral un 35% y en cabeza de fémur un 31%, siendo la incidencia de fracturas vertebrales de un 29%. De estos pacientes los expuestos a tratamiento con glucocorticoides tenían significativamente mayor número de fracturas vertebrales, mientras que los pacientes sin exposición a glucocorticoides tenían la mitad de osteopenia en columna lumbar.⁽³⁾ Otro trabajo estableció un porcentaje de 60% de osteoporosis en pacientes con EPOC, de los cuales un 79% había recibido tratamiento con corticoides inhalados por al menos 4 meses y 45% glucocorticoides orales por al menos 4 meses.⁽⁴⁾ En este grupo de pacientes la instalación de osteoporosis se vio incrementada por el tratamiento con corticoides.

En un trabajo realizado en hombres con EPOC la pérdida de densidad mineral ósea fue mayor que los controles normales, el riesgo de osteoporosis fue 5 veces superior y frente al tratamiento con corticoides el riesgo fue de 9 veces.⁽⁵⁾ Esto determina que el solo hecho de padecer EPOC incrementa la pérdida de DMO y el tratamiento con corticoides orales o inhalados hacen que este incremento sea aún mayor.

La literatura reporta que al menos 35 a 72% de los pacientes con EPOC presentan osteopenia y 36 a 60% de pacientes con EPOC tienen osteoporosis.⁽³⁻⁵⁾

Característicamente en los pacientes con EPOC son más comunes las fracturas de vértebras torácicas y en aquellos sometidos a tratamiento con corticoides sistémicos son frecuentes las fracturas múltiples.⁽⁶⁾

Factores involucrados en el desarrollo de osteoporosis en pacientes con EPOC

Se debe tener presente que son diversos los factores que predisponen al desarrollo de osteoporosis en el paciente EPOC, entre ellos se destacan:

Deficiencia de vitamina D

La vitamina D participa en el proceso de crecimiento y mineralización ósea, su déficit está asociado a disminución en la DMO.⁽⁷⁾ Su acción es llevada a cabo a partir de compuestos activos como (25 hidroxicolecalciferol y 1-25 dihidroxicolecalciferol). La vitamina D actúa favoreciendo la absorción intestinal de calcio en primer lugar al inducir la formación de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales, transportando calcio por difusión facilitada; otros mecanismos implicados serían la inducción de ATPasa dependiente de calcio a nivel del epitelio intestinal y dando lugar a la formación de fosfatasa alcalina en las células epiteliales. El resultado es un incremento en la intensidad de absorción intestinal de calcio.⁽⁸⁾

Se ha demostrado que paciente con EPOC presentan valores significativamente inferiores de 25-hidroxicolecalciferol comparados con sujetos normales de la misma edad.⁽⁹⁾ Un estudio reciente realizado en pacientes con enfermedad pulmonar crónica describió que un 20% de los pacientes presentaban deficiencia de los niveles de 25-hidroxicolecalciferol menores o igual a 10ng/ml.⁽³⁾ Este déficit vitamínico estaría relacionado a una menor exposición solar y pobre alimentación en este grupo de pacientes.

Índice de masa corporal (IMC)

Aquellos pacientes portadores de EPOC avanzada con osteoporosis característicamente presentan un estado de malnutrición.⁽³⁾

Se ha descrito la presencia de baja DMO en pacientes con IMC por debajo de la media normal, existiendo una correlación independiente entre IMC y DMO.⁽⁵⁾

Un estudio realizado en pacientes EPOC determinó que un $IMC \leq 22$ fue un fuerte predictor de osteoporosis.⁽⁴⁾

Inmovilización y actividad física

La actividad física es necesaria para mantener una adecuada densidad mineral ósea. Las tensiones ejercidas sobre los huesos por efecto de la gravedad

y de las contracciones musculares estimulan la función de los osteoblastos por fuerzas de presión. La inmovilidad puede producir una pérdida mensual de 0.5 % de las reservas corporales de calcio. Ante la falta de ejercicio corporal, los osteoblastos no son estimulados, los osteoclastos y posiblemente los osteocitos continúan su acción reabsortiva ósea ocasionando un balance negativo.⁽¹⁰⁾

Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas demostró que la disminución de actividad física incrementa significativamente el riesgo de fracturas por osteoporosis.⁽¹¹⁾

Los pacientes con EPOC avanzado presentan una disminución de la motilidad y tolerancia al ejercicio consecuencia de diversos factores tales como disnea, debilidad muscular respiratoria y periférica.⁽¹²⁾ Esto los convierte en un grupo de riesgo.

Tabaquismo

Se ha demostrado que la densidad mineral ósea es significativamente menor en fumadores que no fumadores al igual que el desarrollo de fracturas vertebrales y de cadera.⁽¹³⁾ Un estudio realizado en fumadores encontró que en este grupo de individuos la densidad mineral ósea de columna vertebral fue 12 % inferior al compararla con pacientes no fumadores.⁽¹⁴⁾

Debe considerarse al tabaquismo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis.⁽¹³⁾

El tabaco sería responsable del incremento en el metabolismo hepático de estrógeno con la consiguiente disminución de sus valores en sangre.⁽¹⁵⁾ También se ha establecido que actuaría disminuyendo la absorción intestinal de calcio.⁽¹⁶⁾ Sin embargo los mecanismos específicos por los cuales el tabaco es responsable de esta pérdida de DMO no están claros.

Hormonales

El estrógeno actúa directamente sobre las células óseas a través de receptores específicos disminuyendo la actividad de los osteoclastos. También actúa incrementando la liberación de un factor de crecimiento similar a insulina que inhibe el reclutamiento osteoclástico y su función.⁽¹⁷⁾ Los estados de hipogonadismo favorecen por lo tanto, el desarrollo de osteoporosis.

Tratamiento con corticoides

El tratamiento con glucocorticoides orales constituye una de las principales causas de osteoporosis

secundaria a drogas. Numerosos estudios han demostrado la pérdida de densidad mineral ósea secundaria al uso de corticoides.^(18,19)

Los mecanismos por los cuales la terapia con corticoides inducen pérdida de densidad mineral ósea son múltiples:

Efecto sobre el metabolismo de calcio:

Los corticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio e incrementan su excreción urinaria, como consecuencia se produce un incremento en los niveles de hormona paratiroidea que estimula la resorción ósea por activación de osteoclastos (hiperparatiroidismo secundario).⁽²⁰⁻²¹⁾

Se debe recordar que la parathormona juega un rol importante en el metabolismo óseo. Activa los osteoclastos a partir de la liberación de sustancias como la interleucina 6 por parte de los osteoblastos favoreciendo la resorción ósea.⁽²²⁾ Aquellas situaciones que determinen un estado de hiperparatiroidismo incrementarían el proceso de resorción ósea.

Efecto sobre hormonas sexuales:

Los corticoides actúan a nivel hipofisiario y gonadal. Producen disminución de la secreción de gonadotropinas a nivel hipofisiario y a nivel gonadal disminuye la producción de estrógeno y progesterona favoreciendo de esta manera la resorción ósea.⁽¹⁾

Efecto directo sobre el tejido óseo:

Está generalmente aceptado que los corticoides actúan incrementando el proceso de resorción ósea y disminuyendo el proceso de formación ósea.

Un estudio realizado en pacientes con bronquitis crónica comparó los niveles de osteocalcina, un marcador bioquímico de formación ósea en pacientes bajo tratamiento con corticoides sistémicos y pacientes sin historia de tratamiento con corticoides, en el primer grupo los valores de osteocalcina fueron significativamente inferiores.⁽²²⁾

Los corticoides tendrían una acción directa sobre los osteoblastos por inhibición de la maduración de precursores osteoblásticos, alterando factores de crecimiento esqueléticos (factor 1 de crecimiento similar a insulina, factor B crecimiento), por disminución en la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas y sobre la apoptosis de osteocitos.⁽¹⁾

El mecanismo por el cual los glucocorticoides inducen un incremento en la resorción ósea no están claros. Parte de esta acción es atribuida al incremento en la secreción de parathormona. Un estudio in vitro utilizando líneas celulares humanas de osteoblastos demostró que al ser expuestas a corticoides se producía una inhibición en la producción de un receptor soluble anti-resortivo, la osteoprotegerina (OPG) y un incremento en los niveles de ARNm de una citoquina pro-resortiva (OPG L) que estimula la osteoclastogénesis y la acción osteoclástica. Esto determinaría un incremento en la resorción ósea.⁽²³⁾

Osteoporosis y fracturas óseas asociadas al uso de corticoides sistémicos.

Los corticoides ejercen su acción nociva más intensa en zonas del esqueleto con alto contenido trabecular por lo que las fracturas se presentan en vértebras, costillas y regiones terminales de huesos largos.⁽¹⁻²⁴⁾ Se realizaron diferentes trabajos tratando de establecer la dosis de corticoides y el tiempo de tratamiento necesario para el desarrollo de osteoporosis y fracturas óseas.

Un estudio realizado en pacientes bajo tratamiento con corticoides sistémicos demostró que el riesgo a desarrollar fracturas no vertebrales durante el tratamiento era 1.33 (IC 1.29-1.38), fractura de cadera 1.61 (IC 1.47-1.76) y fracturas vertebrales 2.60 (IC 2.31-2.92). Se observó que el riesgo de fractura era dosis dependiente, una dosis diaria de 2.5 mg de prednisona presentaba un riesgo de 0.99 (IC 0.82-1.2) en relación al grupo control, una dosis 2.5 a 7.5 mg un riesgo de 1.77 (IC 1.55-2.02) y una dosis de 7.5 mg o más un riesgo de 2.27 (IC 1.94-2.66). El riesgo de fracturas vertebrales fue 1.55 (IC 1.2-2.01), 2.59 (IC 2.16-3.10) y 5.18 (IC 4.25-6.31) respectivamente. Se demostró que este riesgo declina con la supresión del tratamiento.⁽²⁴⁾

Pacientes bajo tratamiento con dosis diarias de 5 mg. de prednisona o menores presentaron un riesgo de fracturas de 20% el cual se incrementa con la dosis ya que aquellos bajo tratamiento con dosis diarias de 20 mg. presentaron una tasa de fracturas no vertebrales un 60% mayor que el grupo control.⁽²⁵⁾ Resultados similares se reportan en la literatura.⁽²⁶⁻²⁷⁾

Al estudiarse pacientes portadores de polimialgia reumática sometidos a tratamiento con corticoides sistémicos, se observó que una dosis de prednisona de al menos 6 mg/día por más de 6 meses podrían incrementar el riesgo a fracturas óseas y pérdida de densidad mineral ósea en forma significativa; también se demostró que valores inferiores a 5 mg/día de prednisona no disminuyen los niveles séricos de osteocalcina, un marcador de formación ósea. La mayor tasa de pérdida de DMO se observó entre los primeros 6 meses de tratamiento. ⁽²⁸⁾

Con el objetivo de determinar cuál sería la dosis responsable de producir efectos sobre la DMO, se realizaron estudios en pacientes bajo tratamiento con 7.5 mg de prednisona o menores, midiendo la DMO en el tiempo. Los resultados fueron conflictivos. Algunos no encontraron reducciones sustanciales en la DMO ⁽²⁹⁻³⁰⁾ mientras que otros sí. ⁽³¹⁻³²⁾ Estos estudios son difíciles de interpretar ya que la dosis previa a la medición de DMO era desconocida y no fue tenida en cuenta.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes asmáticos evaluó la incidencia de disminución de densidad mineral ósea con dosis acumulativas de prednisona comprendida entre 4 y 41 gramos por 1 a 15 años. Se observó que un 50% de los pacientes tenían osteopenia, 38% en columna vertebral y 19% en cuello de fémur. A partir de estos resultados se sugirió que una dosis acumulativa de 5.6 gramos no se asocia a pérdida de densidad mineral ósea. ⁽³³⁾ No existen datos contundentes sobre el valor de dosis acumulativa para el desarrollo de osteoporosis y fractura, sin embargo un estudio en hombres con EPOC sometidos a diferentes tratamiento con corticoides sistémicos (tratamiento diario, tratamiento intermitente con dosis acumulativas menores a 1.000 mg de prednisona y tratamiento intermitente con dosis acumulativas mayores a 1.000mg de prednisona) estableció que la presencia de osteoporosis en columna lumbar estuvo más frecuentemente asociada a la administración de múltiples cursos de prednisolona a dosis acumulativas mayores a 1.000 mg como consecuencia del tratamiento de exacerbaciones. ⁽³⁴⁾

El comienzo de la pérdida de DMO es rápida entre los primeros meses del inicio del tratamiento, mostrando una disminución lenta después de 1 año de tratamiento. ⁽³⁵⁻³⁶⁾ En un estudio pacientes sometidos a 7.5 mg o más de prednisona dia-

rios el riesgo de fracturas no vertebrales se incrementó 54% en el primer año de tratamiento comparado con el basal. También se pudo determinar que este incremento en el riesgo desaparece entre el primer año de suspendido el tratamiento. ⁽²⁴⁾

Son múltiples los trabajos realizados para establecer la relación entre la dosis acumulativa, dosis diaria de corticoides y el riesgo a de disminución de DMO y fracturas con resultados controvertidos, un meta análisis evaluó 66 trabajos que relacionaban los efectos de corticoides sistémico y la DMO y 23 trabajos sobre los efectos de corticoides sistémicos y el riesgo a desarrollar fracturas. Se demostró una fuerte correlación entre la dosis de corticoide acumulativa y la disminución de DMO y entre dosis diaria y el riesgo de fracturas. Este riesgo se incrementa rápidamente después del comienzo de la terapia con corticoides entre los 3 y 6 meses y luego disminuye al suspender la terapia. El riesgo es independiente a la patología del paciente, edad o género. El tratamiento usando dosis mayores a 5 mg/día de prednisolona o equivalentes reduce la DMO e incrementa el riesgo de fracturas durante el tratamiento. ⁽³⁷⁾

Osteoporosis y fracturas óseas asociadas al uso de corticoides inhalados

Los trabajos en este ítem han sido realizados en pacientes con asma pero de todos modos se pueden extrapolar algunas consideraciones.

La evaluación de los efectos del tratamiento con corticoides inhalados en el tejido óseo presenta complicaciones ya que muchos pacientes han recibido tratamientos previos con corticoides orales y es probable que existan anomalías estructurales óseas residuales.

Diversos trabajos compararon los efectos de diferentes dosis de corticoides inhalados y su efecto sobre el metabolismo óseo. Un estudio realizado en mujeres asmáticas premenopáusicas evaluó los efectos del tratamiento con 1.600 ug/día budesonida, 1000 mg/día beclometasona, 2000 ug/día beclometasona y placebo sobre los niveles séricos de osteocalcina, se encontró que dichos niveles fueron bajos en los pacientes bajo tratamiento con 2000ug/día de beclometasona comparados con la dosis de 1600 ug/día o placebo. No se encon-

traron diferencias en los niveles del marcador entre las dosis de 800 ug/día de budesonida, 1000 ug/día de beclometasona y placebo.⁽³⁸⁾

Un estudio doble ciego en pacientes con asma severa comparó el tratamiento con 1.0 , 2.0 mg/día de propionato de fluticasona o 1.6 mg/día de budesonida por 6 semanas, sin encontrarse diferencias significativas a las 6 semanas en los diferentes valores de marcadores de metabolismo óseo evaluados entre los diferentes grupos.⁽³⁹⁾

Otro estudio en pacientes asmáticas postmenopáusicas sometidas a tratamiento con 200, 1000, 2000 ug/día de beclometasona presentaron una disminución significativa de los niveles séricos de propeptido de colágeno tipo I (marcador de formación ósea) dependiente de la dosis de corticoide.⁽⁴⁰⁾

En relación a la disminución de DMO por el tratamiento con corticoides inhalados, existen diversos trabajos, en su mayoría realizados en pacientes asmáticos. Uno evaluó el tratamiento con 1000 ug/día de fluticasona u 1600 ug/día de budesonida durante un año en pacientes asmáticos, sin encontrar cambios significativos en la DMO.⁽⁴¹⁾ Un estudio randomizado a doble ciego en asmáticos comparó el tratamiento con 1000ug/día de fluticasona y 2000 ug/día de dipropionato de beclometasona durante un período de 2 años sin observarse cambios significativos en DMO.⁽⁴²⁾ Similares resultados se obtuvieron en pacientes asmáticos estudiados durante un año sometidos a tratamiento con 1000 ug/día de beclometasona.⁽⁴³⁾ Al comparar dosis de 800 ug/día y dosis de 500 ug/día de beclometasona o budesonida (dosis media 662ug/día) durante un periodo de 2 años, no se observaron cambios en la DMO en ambos grupos.⁽⁴⁴⁾

Otros trabajos también realizados en pacientes asmáticos demostraron una disminución de DMO en relación al uso de corticoides inhalados. Una serie utilizando beclometasona y budesonida a dosis promedio de 1300 ug/día detectó una disminución de de 0.5 DE de DMO por año.⁽⁴⁵⁾ Otro trabajo evaluó a pacientes asmáticos bajo tratamiento con una dosis promedio de 1.100 ug/día de beclometasona y budesonida, los resultados obtenidos fueron un descenso significativo de DMO en comparación con controles sanos luego del uso de 40 meses promedio.⁽⁴⁶⁾ Otros estudios evidencian resultados similares⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

De los trabajos realizados en pacientes con EPOC se destaca un estudio donde se comparó a pacientes bajo tratamiento con 1.200 ug/día de

triamcinolona con un grupo bajo tratamiento con placebo. El descenso de la DMO fue de 2% en el primer grupo comparado a un descenso de 0.22% en el segundo grupo. Otro trabajo utilizando budesonida a dosis de 800 Ug/día luego de 3 años no mostró cambios en la DMO en comparación la administración de placebo.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾

La terapia con corticoides inhalados parece tener menos efectos en la DMO que los corticoides orales. Tratamiento cortos de 1 a 2 años a bajas dosis de corticoides inhalados parecen tener mínimos efectos sobre el tejido óseo, mientras que tratamientos prolongados con dosis altas pueden estar asociados a disminución de DMO.⁽⁵¹⁾

Por lo tanto se sugiere que dosis de beclometasona menores a 800 a 1200 ug/día, budesonida menores a 800 a 1000 ug/día y menores a 750 ug/día fluticasona y menores a 1000 ug/día flunisolide podrían tener un efecto limitado o no en el metabolismo óseo durante el tratamiento crónico.⁽¹⁹⁾

La pérdida de DMO es asintomática al igual que algunas fracturas vertebrales. Sin embargo, tanto las fracturas vertebrales asintomática como las sintomáticas pueden ser causa de una significativa morbilidad tanto por dolor como por disminución de la capacidad funcional.⁽⁵²⁾ La progresiva cifosis producida por fracturas vertebrales torácicas pueden disminuir significativamente la capacidad pulmonar total, capacidad vital y capacidad inspiratoria causando un defecto ventilatorio de tipo restrictivo. En un estudio se pudo determinar que con cada fractura de vértebra torácica la CVF disminuye aproximadamente un 9%.⁽⁵³⁾ La contribución de una fractura en la pérdida de función pulmonar puede ser significativa en el contexto de una función pulmonar previamente deteriorada.

Las tasas de fracturas de cadera no han sido específicamente determinadas en pacientes con EPOC al igual que las tasas de morbimortalidad. Sin embargo se conoce que la fracturas de cadera poseen una elevada morbilidad por la disminución de la motilidad de los pacientes con la consiguiente pérdida de su independencia. Más del 35% de pacientes previamente independiente requieren cuidados en su hogar después de una fractura de cadera.⁽⁵⁴⁾

Evaluación del paciente

Es importante realizar una anamnesis dirigida a obtener información de interés en relación a an-

tecedentes personales y familiares que tienen relevancia especial en la osteoporosis como: hábitos alimentarios, tiempo de exposición solar, actividad física, hábitos tóxicos –alcohol, tabaco, historia ginecológica, los tratamientos farmacológicos realizados, antecedentes de dolores óseos y sus características, fracturas, así como antecedentes familiares de fractura osteoporótica.⁽¹⁾

En la exploración física es importante la valoración del peso y la talla, ya que es conocida la relación entre el peso y la densidad mineral ósea (DMO). La disminución de la talla puede ser debida, en pacientes con osteoporosis, a la aparición de nuevas fracturas vertebrales o al incremento de fracturas previas. La exploración física debe ser la habitual, insistiendo en la del aparato locomotor.⁽¹⁰⁾

En la actualidad, se puede medir, en sangre o en orina, marcadores bioquímicos del remodelado óseo sintetizados por los osteoblastos u osteoclastos y también generados durante la formación o destrucción de la matriz ósea. Entre los marcadores de formación se destacan: osteocalcina, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina específica del hueso, péptido procolágeno tipo I (PICP). Entre los marcadores de resorción se encuentran: hidroxiprolina, piridinolona, deoxipiridinolona, fosfatasa ácida tartrato resistente. Su utilidad se ha demostrado, sobre todo, en el campo de la investigación, donde han contribuido al conocimiento de la patogenia de la osteoporosis y de la respuesta terapéutica.

Los marcadores no se utilizan para el diagnóstico de osteoporosis. Sin embargo, su medida puede servir para predecir el ritmo de pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura, así como para valorar, de forma precoz, la respuesta a un tratamiento antirresortivo. La determinación de marcadores sensibles, complementando la medición de la masa ósea, puede ayudar a seleccionar la población con mayor riesgo de osteoporosis y a tomar una decisión terapéutica.⁽¹⁾

En ausencia de estudios que documenten de forma apropiada su utilidad clínica, no se puede recomendar su empleo de forma sistemática.

Teniendo en cuenta que los cambios menores a 30% en la DMO no pueden ser detectados por radiografía convencional, se considera que la técnica óptima y el patrón de referencia para determinar la DMO es la absorciometría radiográfica de doble energía (Dual Energy X-ray Absorciometry, DEXA), por su precisión, baja radiación y posibilidad de determinarla tanto en el esqueleto axial como periférico. La DMO predice mejor el riesgo

de fractura en la región analizada. Dado que las fracturas de mayor trascendencia son las de cadera y columna, se recomienda realizar las exploraciones en estas dos localizaciones. Recientemente, se ha intensificado el interés por otras técnicas diagnósticas, que podrían aumentar la accesibilidad a la densitometría y que se caracterizan por su menor costo, fácil manejo y mayor rapidez de la exploración. Las técnicas de medición de masa ósea por ultrasonidos, sobre todo en calcáneo, de forma adicional a su capacidad para medir la DMO, pueden dar información sobre otros aspectos del hueso, como la calidad ósea. Sin embargo, en el momento actual no se conoce bien su valor predictivo ni su precisión. Su utilización sólo podría estar justificada si no se dispone de la DEXA de columna y cadera y en estudios poblacionales.⁽¹⁾

Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con EPOC

Terapia no farmacológica

Un programa de entrenamiento físico adecuado no solo mejora la calidad de vida y el estado funcional en los pacientes, sino que también disminuye el riesgo de desarrollo de fracturas.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ Se debe evitar el sedentarismo.

Es importante la eliminación de tóxicos: tabaco y alcohol.

Terapia farmacológica

Calcio y Vitamina D:

Estudios en pacientes con artritis reumatoidea que recibían tratamiento prolongado con prednisona a bajas dosis (5.5 mg/día) al administrarse calcio y vitamina D presentaron mayores valores de DMO que los pacientes sometidos a tratamiento con placebo.⁽⁵⁷⁾ Sin embargo otros estudios demuestran que pacientes que reciben dosis elevadas de prednisona (18.9 mg/día), el tratamiento con calcio y vitamina D no presentó beneficios.⁽⁵⁸⁾

El tratamiento con calcio y vitamina D aislado es insuficiente para prevenir la pérdida de DMO producida por los corticoides.⁽⁵⁹⁾

Terapia de reemplazo Hormonal:

Existe una alta incidencia de hipogonadismo con el uso de corticoides por lo cual los pacientes deben ser monitorizados.⁽⁶⁰⁾

En caso de mujeres premenopausicas con hipogonadismo se deben administrar un tratamiento de reemplazo hormonal. ⁽²¹⁾ Las mujeres post menopausicas deben ser tratadas con terapia de reemplazo hormonal siempre que no presenten contraindicaciones. ⁽⁶¹⁾ Se demostró en un estudio en pacientes asmáticas que recibían tratamiento con corticoides orales que la terapia de reemplazo hormonal incrementó la DMO. ⁽⁶²⁾

Una alternativa es el tratamiento con raloxifeno, un modulador selectivo de receptores de estrógeno que posee un efecto sobre el hueso similar al estrógeno sin incrementar el riesgo de cáncer de mama. ⁽⁶³⁾, aunque su efecto en osteoporosis secundaria a corticoides no ha sido bien estudiado.

Calcitonina:

Existen estudios realizados en pacientes asmáticos en tratamiento con corticoides sistémicos que demuestran que la terapia con calcitonina incrementa la DMO de columna en un 2.8% a los 2 años, mientras que los pacientes tratados solamente con calcio presentan una declinación significativa de DMO. ⁽⁴⁵⁾ En un estudio randomizado realizado en pacientes que comenzaban una terapia con corticoides sistémicos se comparó el tratamiento con calcio más vitamina D y calcitonina más calcio durante un período de 2 años, ninguno de los grupos mostró pérdida significativa en DMO no existiendo diferencias entre ambos tratamientos grupos. ⁽⁶⁴⁾

No hay datos definitivos en relación a los beneficios del uso de calcitonina en la prevención de la osteoporosis inducida por corticoides.

Bifosfonatos:

Existe evidencia en que la iniciación del tratamiento con bifosfonatos, durante una terapia con corticoides, puede prevenir una pérdida de DMO significativa.

En dos estudios de pacientes que iniciaron tratamiento con corticoides por artritis reumatoidea, la terapia intermitente con etidronato iniciada entre los 3 meses del tratamiento con corticoides, previno la pérdida ósea comparada con el tratamiento con calcio. El grupo tratado con etidronato mostró un incremento de 0.3 a 0.6% en DMO de columna. ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾

En relación al alendronato, un estudio comparó su tratamiento con el calcio y vitamina D en pacientes que recibían corticoides (dosis diaria de 8 a 10 mg de prednisona) por menos de 4 meses a

12 meses. El grupo tratado con alendronato presentó un significativo incremento en la DMO de columna vertebral en relación al tratado con calcio y vitamina D. ⁽⁶⁷⁾ Más recientemente el residronato ha mostrado ser efectivo en prevenir la pérdida de hueso en pacientes sometidos a terapia con corticoides (dosis mayores a 11 mg/día de prednisona) por más de 3 meses. Aquellos pacientes tratados con residronato evidenciaron un incremento de DMO del 0.6%. ⁽⁶⁸⁾ Otro estudio que evaluó pamidronato en la prevención de la pérdida de DMO durante el tratamiento con corticoide mostró que el pamidronato incrementa la DMO significativamente en comparación con el tratamiento con calcio. ⁽⁶⁹⁾

Con respecto a pacientes con pérdida de DMO ya establecida secundaria al tratamiento con corticoides, existen evidencias que la terapia con bifosfonatos puede mejorar la DMO.

Un estudio realizado en 49 pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides (dosis media de prednisona de 10.8 mg/día) por más de 6 meses fueron sometidos a tratamiento intermitente con etidronato más calcio y placebo más calcio. El grupo que recibió placebo permaneció estable, mientras que la DMO del grupo tratado con etidronato presentó un incremento de la DMO del 4%. El 43% de estos pacientes eran asmáticos. ⁽⁷⁰⁾

Otro estudio utilizó alendronato en pacientes bajo tratamiento con corticoides por más de 12 meses demostrando un incremento del 2.8% en la DMO de columna comparado con un 0.2% del grupo placebo. ⁽⁶⁷⁾ Con respecto al residronato, un estudio comparó el tratamiento con dosis de 2.5 mg y 5 mg de residronato con un grupo bajo tratamiento con placebo, en pacientes con glucocorticoides. Luego de 12 meses el grupo placebo mostró cambios no significativos de la DMO de columna lumbar, los tratados con 2,5 mg de residronato un incremento del 1.9% y los tratados con 5mg un 2.9%. Se observó que las fracturas disminuyeron un 70%. ⁽⁷¹⁾

Recomendaciones para disminuir el riesgo de osteoporosis en pacientes con EPOC:⁽⁷²⁾

Debe realizarse el screening a todo los pacientes para identificar aquellos con alto riesgo para el desarrollo de fracturas.

Se realizará una medición de DMO basal a los pacientes con alto riesgo:

Todo pacientes bajo tratamiento crónico con corticoides orales o altas dosis de corticoides inhalados.

Mujeres en postmenopausia.

Mujeres premenopausicas en amenorrea.

Hombres con hipogonadismo.

Historia de fracturas.

IMC menor a 22 kg/m²

Los pacientes con terapia con corticoides orales deben realizarse un seguimiento de DMO cada 6 a 12 meses, en aquellos sin tratamiento con corticoides los controles deberán realizarse cada 12 a 24 meses

Se recomienda la administración de suplementos de calcio a dosis de 1000 a 1500 mg y vitamina D 400 a 800 IU.

Indicar un programa de entrenamiento físico.

Terapia de reemplazo hormonal a toda mujer postmenopausica, mujeres premenopausicas con amenorrea y hombres con hipogonadismo, en ausencia de contraindicaciones.

Se debe considerar la administración de bisfosfonatos o calcitonina en pacientes con osteoporosis o pacientes con alto riesgo en quienes la terapia de reemplazo hormonal está contraindicada o es inefectiva.

En conclusión, la osteoporosis en EPOC es un hecho frecuente y que debe ser considerado por los médicos a cargo de los pacientes tanto para su detección precoz y tratamiento preventivo consecuente como para su tratamiento una vez instalada. Al momento actual existen elementos suficientes tanto de orden diagnóstico como terapéutico como para que esta situación clínica cobre relieve en el manejo a largo plazo de este tipo de enfermos.

Bibliografía

- Ruiz Alonso A, Garcia Alvaro JM, Andreu Sanchez JL. Manual S:E:R: de las enfermedades reumáticas . 3° edición Sociedad Española de reumatología. 2000. 671-89.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2002
- Shane, E, Silverberg, SJ, Donovan, D, et al Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101,262-69
- Incalzi, RA, Caradonna, P, Ranieri, P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000,1079-84
- Farrukh Iqbal, MD; Jeffrey Michaelson, MD. Declining Bone Mass in Men With Chronic Pulmonary Disease *Chest*. 1999;116:1616-24
- McEvoy, C, Ensrud, K, Bender, E. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157,704-09.
- Raisz, LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1988;318,818-28
- Guyton A C. Tratado de Fisiología Médica. Octava edición. 1992; 907-10.
- Vitamina D 3: Riancho, JA, Macias, JG, Del Arco, C, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987;42,962-96
- Kelley William N. Medicina Interna. Segunda edición. 1992; 2626-30.
- Cummings, SR, Nevitt, MC, Browner, WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995; 332,767-773
- Bourjeily, G, Rochester, CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000; 21,763-81
- Seeman, E, Melton, LJ, O'Fallon, WM, et al. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*. 1983; 75, 977-83
- Slemenda, CW, Hui, SL, Longcope, C, et al. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res*. 1989; 4, 737-741
- Robro P . Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med*. 1985; 313:73
- Krall, EA, Dawson-Hughes, B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1991; 6, 331-37
- Erikssen, EF, Colvard , DS.m Evidencia of estrogen receptors in normal human osteoblast. *Science* 1988; 241:84-88
- Adinoff, AD, Hollister, JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*. 1983; 309,265-268
- Goldstein, MF, Fallon, JJ, Harning, R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116, 1733-49
- Adachi, JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med Sci* 1997; 313,41-49
- Lane, NE, Lukert, BP. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27,465-83
- Mc Sheehy, PM, Chambers, TJ. Osteoblastic cell mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *Endocrinology* 1986; 118, 824-8
- Praet, JP, Peretz, A, Rozenberg, S, et al. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int* 1992; 257-261
- Van Staa, TP, Leufkens, HG, Abenham, L. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (6),993-1000.
- Van Staa.T P, Leufkens H, Abenham L. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol*. 2000; 39:1383-9.
- Mc Evoy CE, Ensrud K E, Bender E. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in alder men with chronic obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:704-9.
- Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Torax* 2001; 56:257-84.
- Pearce, G, Ryan, PFJ, Delmas, PD, et al. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in

- patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998; 37,292-99
29. Hall G, Spector T, Griffin A, Jawad A. Effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993; 36:1510-6.
 30. Buckley L, Leib E, Cartularo K, Cooper S. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22:1055-9.
 31. Leboff M, Wade J, Mackowiak S, Fulcihan G. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis on bone density in post menopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991; 18:119-26.
 32. Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V. Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol*. 2001; 28:1063-7.
 33. Villareal, MS, Kaustermeyer, WB, Hahn, TJ, et al. Osteoporosis in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76,369-72.
 34. Emile, F, Dubois, MD, Esther Roder, MD. Dual Energy X ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. *Chest* 2002; 121, 1456-1463.
 35. Dolan A, Moniz C, Dasgupta B. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997; 11:2022-9
 36. Julian A, Laskow D, Dubousky J. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:544-50.
 37. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10):777-87.
 38. Leech, JA, Hodder, RV, Ooi, DS, et al. Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148,113-115
 39. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, et al. High-dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur J Respir* 1995; 8:579-86
 40. Puolijoki, H, Risteli, J, Herrala, J, et al. Effect of inhaled beclomethasone on serum markers of collagen metabolism in postmenopausal asthmatic women. *Respir Med* 1996; 90,339-42
 41. Pughes, JA, Conry, BG, Male, SM, et al. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999; 54,223-29
 42. Egan, JJ, Maden, C, Kalra, S, et al. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999; 13,1267-1275
 43. Perrala, J, Puolijoki, H, Impivaara, O, et al. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994; 15,621-23
 44. Boulet, LP, Giguere, MC, Milot, J, et al. Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94,796-803.
 45. Luengo, M, del Rio, L, Pons, F, et al. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J* 1997; 10,2110-13
 46. Toogood, JH, Baskerville, JC, Markov, AE, et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96,157-166
 47. Ip, M, Lam, K, Yam, L, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994; 105,1722-27
 48. Packe, GE, Douglas, JG, McDonald, AF, et al. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992; 47,414-17
 49. Lise, R, Connett, J, Weinmann, G, et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343,1902-09
 50. Pauwels, RA, Lofdahl, CG, Laitinen, LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340,1948-1953.
 51. Diane M. Biskobing, MD. COPD and Osteoporosis. *Chest* 2002; 121:609-20.
 52. Lyles, KW, Gold, DT, Shipp, KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993; 94:595-601.
 53. Leech, JA, Dulberg, C, Kellie, S, et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:68-71.
 54. Cooper, C, Atkinson, EJ, Jacobsen, SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-05.
 55. Bourjeily, G, Rochester, CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21,763-81.
 56. Henderson, NK, White, CP, Eisman, JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27,369-87.
 57. Buckley, LM, Leib, ES, Cartularo, KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125,961-68.
 58. Adachi, JD, Bensen, WG, Bianchi, F, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996; 23,995-1000.
 59. Sambrook, P, Birmingham, J, Kelly, P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328,1747-52.
 60. Doerr, P, Pirke, KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43,622-28.
 61. Altkorn, D, Vokes, T. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 2001; 285,1415-18.
 62. Lukert, BP, Johnson, BE, Robinson, RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7,1063-69.
 63. Delmas, PD, Bjarnason, NH, Mitlak, BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337,1641-47.
 64. Healey, JH, Paget, SA, Williams-Russo, P, 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.
65. Adachi, JD, Bensen, WG, Brown, J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337,382-87
66. Roux, C, Oriente, P, Laan, R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83,1128-33.
67. Saag, KG, Emkey, R, Schnitzer, TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339,292-99.
68. Cohen, S, Levy, RM, Keller, 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.
69. Gallacher, SJ, Fenner, JA, Anderson, K, et al. Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax* 1992; 47,932-36.
70. Pitt, P, Li, F, Todd, P, et al. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 53,351-56.
71. Reid, DM, Hughes, RA, Laan, R, 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.
72. Diane M. Biskobing, MD. COPD and Osteoporosis *Chest* 2002;121:609-20.