

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 1 / Mayo 2012

¿Son necesarias las medidas profilácticas para la osteopenia secundaria a medicamentos? Revisión de la indicación de profilaxis con el uso de glucocorticoides y antiepilépticos.

Dras Stephanie Viroga, Valentina Cattenaccio, Noelia Speranza.

La osteopenia es una patología multifactorial y dentro de los factores exógenos para la misma se encuentra el uso de algunos fármacos. Esta reacción adversa es comúnmente reconocida con algunos grupos farmacológicos como los glucocorticoides, primer causa de osteopenia secundaria a medicamentos, pero no tan asociada a otros como los antiepilépticos.

Tabla. Medicamentos asociados a osteopenia.
Hormona Tiroidea
Heparina
Antiepilépticos
Glucocorticoides
Neurolepticos
Análogos GnRH
Inhibidores de la Aromatasa
Metrotexate
Ciclosporina A
Vitamina A
Teofilina
Inhibidores de la Bomba de Protones
Antidepresivos
Litio
Diureticos de Asa
Tiazolidinadionas

La patogenia de la osteopenia inducida por glucocorticoides es multifactorial. Éstos fármacos disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal. Esto determina la activación de la parathormona con la consiguiente activación de los osteoclastos. Además inhiben la activación y proliferación de los osteoblastos y favorecen el proceso de apoptosis tanto de osteoblastos como de osteocitos. Entre 50 y 80% de los pacientes tratados con glucocorticoides va a presentar osteoporosis y entre 30 y 50% va a desarrollar

fracturas. La intensidad de la pérdida de la densidad mineral ósea depende tanto de la dosis diaria como del tiempo de administración. La desmineralización ósea es más rápida en las etapas iniciales del tratamiento crónico. Los huesos que se afectan con mayor frecuencia son aquellos que poseen elevado porcentaje de hueso trabecular como columna vertebral, cadera, costillas y radio distal. En adultos aumenta su incidencia cuando se utilizan dosis mayores a 7.5 mg/día de prednisona (o dosis equivalente). Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis por glucocorticoides como los ya mencionados (dosis elevadas y/o duración prolongada del tratamiento) y susceptibilidad genética por la presencia de polimorfismos del receptor corticoideo, enfermedades de base como artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar crónica e índice de masa corporal menor a 24.

En el caso de la osteopenia por antiepilépticos se debe a una deficiencia de vitamina D. Esta hipovitaminosis se describe en aquellos antiepilépticos inductores enzimáticos que activan el citocromo p-450 del hígado, aumentando el metabolismo de la vitamina D y causando la deficiencia. Sin embargo también se describe osteopenia con aquellos antiepilépticos no inductores enzimáticos. Por ejemplo, pacientes tratados con valproato, antiepiléptico no inductor de enzimas, aunque no determina deficiencia de vitamina D, muestran cambios en el metabolismo del calcio y una reducción en la densidad mineral ósea. La patogénesis en la reducción de la densidad mineral ósea asociada al valproato aún no se conoce. Otros mecanismos descritos en la producción de cambios en la composición ósea por antiepilépticos son: efectos en la absorción intestinal de calcio, inhibición en la respuesta celular a la parathormona, el hiperparatiroidismo y la deficiencia de calcio. En esta población se ha encontrado además que la epilepsia tanto sintomática como idiopática se asocia con una baja densidad mineral ósea, lo que dificulta el estudio de la relación causal de este evento con este grupo de medicamentos. Los pacientes con epilepsia tienen factores de tipo físico y ambiental que los predispone a tener enfermedad ósea como son: escasa actividad física, pobre ingesta de calcio en la dieta y exposición ocasional a la luz solar. Por otro lado, las caídas frecuentes por crisis, también los predisponen a un mayor riesgo de fracturas.

La necesidad de profilaxis ante el riesgo de osteopenia secundaria a fármacos continua siendo controversial en algunos aspectos.

En el caso de la osteopenia inducida por glucocorticoides, dado su gran incidencia, existe mayor evidencia a favor de la necesidad de instaurar medidas profilácticas. Se plantean para este grupo terapéutico, diferentes medidas.

Una de ellas es el cambio en los estilos de vida: realizar ejercicio físico de forma regular ha demostrado en ensayos clínicos tanto en adultos como en niños que es un factor protector de la osteoporosis, incluyendo aquellos que fortalecen la masa muscular; y la eliminación de hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el alcoholismo.

En las guías internacionales de sociedades científicas de reumatología se recomienda tanto para adultos como niños, asegurar una ingesta de 1.500 mg de calcio al día y aportar derivados de la vitamina D (800 U/día), ya sea mediante la dieta o con suplementos, incluso la asociación de calcio con vitamina D se ha demostrado más eficaz en la prevención de la pérdida de la masa ósea que el uso de calcio en monoterapia. En algunos casos puede ser necesario como medida profiláctica el uso de fármacos que inhiban la resorción como los bifosfonatos. Si bien en la osteopenia por glucocorticoides la eficacia de los bifosfonatos es inferior que en otras causas de esta patología, debido en parte a que los glucocorticoides evitan la inducción de la apoptosis de los osteoclastos por parte de los bifosfonatos. En adultos tratados con glucocorticoides en forma crónica (>7,5 mg/día de prednisona por 3 meses) y con un score en la densitometría de 1,5 o menor, se recomienda el uso de estos fármacos. En la población pediátrica, aun en niños tratados en forma crónica con glucocorticoides no se cuentan con evidencia que avale el uso sistemático de bifosfonatos.

El uso de corticoterapia en días alternos no ha demostrado ser una medida eficaz para la prevención de la aparición de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

En el caso de la osteopenia secundaria a antiepilépticos, no existen medidas profilácticas recomendadas en forma unificada. Sin embargo, diferentes publicaciones sugieren realizar dosificaciones de calcio, fósforo y vitamina D y una densitometría ósea en pacientes tratados con antiepilépticos durante más de 5 años.

En relación con la suplementación con vitamina D, aunque en la fisiopatología no sólo se encuentra el déficit de vitamina D y la evidencia sea escasa con limitantes metodológicas sobre su eficacia (incluso resultados contradictorios), impresiona racional la suplementación diaria con vitamina D. Esto se basa en que los pacientes que toman antiepilépticos presentan un metabolismo acelerado de la vitamina D y disminución de su absorción. Tampoco existe consenso sobre cuál sería la dosis diaria óptima; dependería de la existencia y tipo de la osteopatía. Los pacientes que más se beneficiarían son aquellos con bajo nivel sérico de vitamina D y baja densidad mineral ósea.

En nuestro país no contamos con datos sobre la prevalencia de este problema ni con protocolos para la prevención primaria. Dada la frecuencia de uso de estos dos grupos de medicamentos sería adecuado analizar, por un lado la importancia y características de este efecto adverso entre los pacientes que usan glucocorticoides y antiepilépticos (entre otros grupos terapéuticos) y por otro, la oportunidad de implementar recomendaciones de medidas profilácticas consensuadas. Las mismas deberían surgir del trabajo de un grupo interdisciplinario (integrado por neurólogos, reumatólogos, médicos internistas, pediatras, farmacólogos, etc), basarse en la mejor evidencia disponible y monitorizar el impacto alcanzado tras su implementación.

En ediciones posteriores de este boletín, se analizara la osteopenia asociada a otros medicamentos.

Bibliografía

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid Induced Osteoporosis Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid Induced osteoporosis. Arthritis and Rheumatism Published by Wiley- Liss Inc Vol 44 N°7 Julio 2011.
2. Moghadam-Kia S, Werth V Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects Int J Dermatol. Marzo 2010, 49(3):239-248
3. Weinstein R. Glucocorticoid Induced Bone Disease The New England Journal of Medicine Julio 2011 365:62-70.
4. Shaw N. Management of osteoporosis in children European Journal of Endocrinology 2008 159 S33-S39 Disponible online en www.eje-online.org
5. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 151-152.
- 6 Brown JJ. and Zacharin MR. Proposals for prevention and managment of steroid induced osteporosis in children and adolescents. J. Pediatr. Child Health (2005) 41, 553-557.
7. Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007
8. Florez J., Armijo J, Mediavilla A. Farmacología Humana 5º de. España. Elsevier Masson, 2008.
9. Samaniego A., Sheth R, Bone Consequences of Epilepsy and Antiepileptic Medications. El sevier 2007: 196-200
10. Pack A,Gidal B,Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. Cleveland clinic journal of medicine(2004) ; 71: 543-549
11. Triantafyllou N., Lambrinoudaki I, Armeni E, et al. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. Journal of the Neurological Sciences 290 (2010) 131-134
12. Meritxell S., MarioGelman S.. Osteoporosis secundaria a fármacos. Semin FundEspReumatol.2009;10(4):112-117