

CARTAS

Descenso de la masa ósea en pacientes con nefropatía lúpica y tratamiento esteroideo prolongado

J E. García Díaz, R. Díaz-Tejeiro, A. Cubas y M. A. Muñoz
Sección de Nefrología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Sr. Director:

Aunque en los últimos años distintos fármacos y pautas de tratamiento han contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico (LES), en los que presentan nefropatías lúpicas (NL) los glucocorticoides siguen siendo un pilar básico de todas las formas terapéuticas¹. Los glucocorticoides tienen efectos secundarios importantes a corto y largo plazo. Uno de estos efectos indeseables es la osteoporosis, que puede condicionar una importante morbilidad².

Hemos estudiado un grupo de mujeres con LES y NL para medir su masa ósea y, en caso de que estuviera descendida, evaluar su patogenia. Se trata de 13 mujeres (grupo A) afectas de LES y NL (12 OMS tipo IV y 1 OMS tipo V) con edad media de 31,1 años (23-39) y dosis promedio de prednisona 16,84 ± 7,15 mg/día, con tiempo medio de tratamiento de 8,8 años y con funciones renal, gonadal, hepática y tiroidea normales. No tomaban anticonceptivos hormonales ni otras medicaciones que pudieran afectar al metabolismo óseo y en ninguna paciente se había objetivado en el último año rangos de proteinuria superiores al de 1 g/día. En cinco pacientes (grupo B) afectas de LES sin NL clínicamente evidente, con edad media de 26,2 años (24-29) y tiempo de diagnóstico de 5,2 años, que no habían recibido tratamiento esteroideo, se efectuó el mismo protocolo de estudio, que consistió en: 1) Determinaciones analíticas en sangre de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH intacta, osteocalcina, 25 (OH) Vit. D₃, 1-25 (OH)₂ Vit. D₃, y en orina calciuria, hidroxiprolinuria y creatinuria. 2) Radiología convencional de columna vertebral (D₄-L₅) para evaluación semicuantitativa³. 3) Densitometría dual de rayos X (Hologic QDR 1.000).

RESULTADOS

Analítica	Grupo A	Grupo B	Significación
Calcio	9,12 ± 0,5	9,30 ± 0,54	NS
Fósforo	3,69 ± 0,6	3,73 ± 0,55	NS
F. alcalina	120 ± 32,5	132,9 ± 39,5	NS
Osteocalcina	2,47 ± 1,23	2,40 ± 1,10	NS
25 (OH) Vit. D ₃	10,07 ± 6,3	22,6 ± 4,7	p < 0,01
25 (OH) ₂ Vit. D ₃	23,35 ± 9,3	25,26 ± 9,7	NS
PTH intacta	21,57 ± 14,9	24,26 ± 15,4	NS
Ca/Cr orina	0,175 ± 0,10	0,06 ± 0,04	p < 0,05
OH Prolina/Cr orina	23,1 ± 13,47	11,66 ± 4,24	p < 0,05
Densitometría (Z-Score, en g/cm ²)			
C. lumbar	-1,09 ± 1,20	1,81 ± 0,29	p < 0,001
Cuellos femorales	-1,18 ± 0,78	1,39 ± 0,15	p < 0,001
Triángulos de Ward	-0,83 ± 0,60	0,97 ± 0,55	p < 0,001
Radiología			
Grado semicuantitativo	0	0	

Es conocido que la terapia esteroidea induce osteoporosis por diversos mecanismos patogénicos. Destacan, entre otros, el incremento de la resorción ósea, a veces secundario a hiperparatiroidismo secundario; el descenso en la absorción intestinal activa de calcio y la inhibición directa de la formación ósea, sin que exista acuerdo sobre cuál de ellos es el más importante⁴.

En nuestras pacientes afectas del grupo A (LES con NL, que han requerido largo tiempo de tratamiento esteroideo) es evidente que existe una disminución

importante de la masa ósea en el estudio densitométrico en relación a mujeres de similar edad y a pacientes con la misma enfermedad básica que no habían sido tratadas con glucocorticoides.

En los datos analíticos son destacables una elevada resorción ósea, puesta en evidencia por la alta eliminación urinaria de hidroxiprolina, siendo los niveles de hormona paratiroidea intacta normales. Ante estos resultados estamos de acuerdo con autores como Teitelbaum y cols., quienes postularon la acción ósea resorptiva directa de los glucocorticoides⁵.

Existe también un descenso significativo en los niveles de 25 (OH) Vit. D₃. Este hecho ya ha sido marcado por diferentes autores desde hace muchos años. sin existir acuerdo en si el descenso ocurre por mala génesis de este metabolito a partir de la Vit. D₂ y Vit. D₃ o bien hay un exceso de consumo por hiperfunción de la enzima 1-alfa-OH a nivel renal. Dado que el metabolito 25 (OH) Vit. D₃ tiene acción directa sobre la función osteoblástica, se puede inferir que exista un defecto de formación ósea. Sin embargo, no hemos objetivado descendidos, como sería razonable esperar, los niveles analíticos de los marcadores indirectos de dicha función^{6,7}.

A pesar de esta dualidad patogénica parece más importante el mecanismo resorptivo, puesto que en pacientes tratados exclusivamente con calcio y derivados de la vitamina D por vía oral no se obtuvo mejoría en la densidad ósea radial (hueso cortical)⁸, que sí se obtenía añadiendo inhibidores de la resorción ósea al tratamiento⁹. En otros estudios se encuentra que aunque para mejorar la mineralización, del hueso cortical es necesaria la triple asociación esto no es así para la mineralización del hueso trabecular (costillas y vértebras), siendo suficiente la pauta de calcio y vitamina D¹⁰.

Por estos últimos datos algunos autores propugnan que, ejerciendo los glucocorticoides su acción preferentemente a nivel de hueso trabecular, no sería necesario añadir inhibidores de la resorción a las pautas de tratamiento con calcio y vitamina D para prevenir las fracturas costales y/o vertebrales en pacientes bajo tratamiento esteroideo¹¹.

Podemos pues resumir que la pérdida de masa ósea secundaria a los tratamientos esteroideos es patente y que se deben iniciar de forma precoz tratamientos profilácticos con preparados cálcicos y vita-

mina D (o sus derivados), siendo discutible si es o no necesario añadir inhibidores de la resorción ósea.

Complementando los aspectos terapéuticos ya citados, en los últimos años han aparecido nuevos glucocorticoides, que quizás representen los futuros tratamientos para patologías que requieran corticoides durante largos períodos de tiempo, dado que sus efectos secundarios son menores conservando una similar potencia antiinflamatoria. En el aspecto que ahora nos ocupa hay que destacar al deflazacort, que ha mostrado tener menor repercusión sobre la masa ósea que los glucocorticoides clásicos¹².

Bibliografía

1. Claudio Ponticelli: Current Treatment Recommendations for Lupus Nephritis. *Drugs* 40 (1):19-30, 1990.
2. Adinoff AD y Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265-268, 1983.
3. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C y Nevitt M: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148, 1993.
4. Lukert BP y Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364, 1990.
5. Teitelbaum SL, Malone JD y Kahn AJ: Glucocorticoid enhancement of bone resorption by rat peritoneal macrophages in vitro. *Endocrinology* 108:795-799, 1981.
6. Slovik DM, Neer RM, Ohman J y cols.: Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol* 12:243-248, 1980.
7. Avioli LV, Birge SJ y Lee SW: Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 28:1341, 1968.
8. Jowell PS, Epstein S, Fallon MD, Reinhardt TA e Ismail F: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates glucocorticoid-induced alteration in serum bone GL_a protein and bone histomorphometry. *Endocrinology* 120:531-536, 1987.
9. Luengo M, Picado C, Del Río L, Guanabens N, Monserrat JM y Setoain J: Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma: a one-year followup. *Am Rev Respir Dis* 142: 104-107, 1990.
10. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P y cols.: Prevention of corticosteroid osteoporosis. *N Engl J Med* 328:1747-1752, 1990.
11. Riggs BL y Melton LJ III: Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676-1686, 1986.
12. Gray R, Doherty SM, Galloway J, Coulton L, Broe De M y Kanis JA: A double blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis and Rheumatism* 34 (3):287-295, 1991.