

OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS:
ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA NEUROMUSCULAR, OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR
CORTICOIDES , ANTIOXIDANTES, ETC

Ponente:

Dr. Ramon Coll

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Resumen

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES.

Introducción:

El tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está encaminado a mejorar la función respiratoria. Sin embargo, en la progresión del EPOC y en el paciente con mayor discapacidad, la osteoporosis es un hallazgo frecuente. Los pacientes con EPOC con la progresiva pérdida de masa ósea tiene un riesgo elevado para sufrir fracturas vertebrales y femorales. Las fracturas en el EPOC además de aumentar la morbi-mortalidad y pueden empeorar la función respiratoria. La etiología de la pérdida de masa ósea es multifactorial: el tabaquismo, el déficit de vitamina D, un índice de masa corporal bajo, el hipogonadismo, la vida sedentaria y el uso de glucocorticoides. En pacientes respiratorios tratados con corticoides orales, se observa que el 40% presentan una proporción aumentada de de fracturas no vertebrales y de cabeza de fémur. Sin embargo, muchos de estos pacientes permanecen sin diagnosticar hasta la primera fractura ósea.

Las estrategias efectivas para prevenir la pérdida de masa ósea y/o el tratamiento de la osteoporosis incluye el calcio y la vitamina D, la terapia hormonal estrogenica, la calcitonina y los bisfosfonatos.

La incidencia de la osteoporosis en los pacientes con EPOC debería decrecer con un diagnóstico precoz y aplicando de manera sistemática las estrategias terapéuticas preventivas.

Los factores de riesgo para la osteoporosis incluyen al:

1. Tabaquismo: el fumar es un factor de riesgo independiente para osteoporosis tanto en el hombre como en la mujer. La combinación de tabaco y alcohol aumenta significativamente el riesgo de sufrir osteoporosis.

2. Déficit de vit. D: la vit D juega un papel principal en la mineralización de la matriz ósea. Su déficit contribuye a la menor densidad mineral ósea (DMO) que presenta el paciente con EPOC.
3. Índice de masa corporal (IMC): la masa ósea esta directamente correlacionada con el IMC.
4. Hipogonadismo: el hipogonadismo es una causa importante de osteoporosis. Las enfermedades crónicas a si como la corticoterapia pueden causar hipogonadismo tanto en hombres como en mujeres.
5. Inmovilidad: la actividad física se requiere para mantener una masa ósea correcta. La inmovilidad o la reducción de la actividad acelera el *turnover* óseo con lo cual la DMO se reduce.
6. Corticoides: El efecto de los corticoides en la etiología de la osteoporosis esta bien documentada en la literatura. En los pacientes con EPOC se estima que entre el 36 y el 60% están afectados de osteoporosis. Los pacientes que reciben corticoides orales (promedio acumulado $19,5 \pm 24,8$ gr) presentan una incidencia de 1,8 veces más de fracturas vertebrales. Un estudio describe una incidencia del 60% de osteoporosis en los pacientes con EPOC que ingresaron por una exacerbación. Por otro lado, la mayoría de estos pacientes con osteoporosis (79%) habían recibido corticoides inhalados en los últimos 4 meses y el 45% corticoides orales. Los corticoides inhalados tiene un efecto menor en la DMO que la vía oral. Sin embargo, un estudio prospectivo con corticoides inhalados a dosis elevadas se asoció con una pérdida ósea y un descenso en la DMO.

Prevención y tratamiento

En general existe poca preocupación para detectar y/o prevenir las fracturas en el EPOC porque muchos pacientes están asintomáticos y solo se manifiesta cuando el paciente presenta una fractura. Los pacientes a los cuales se les inicia tratamiento a largo plazo con corticoides inhalados o por vía sistémica deben considerarse sujetos de riesgo y por lo tanto sometidos a medidas preventivas a pesar de que la perdida de hueso inducida por los corticoides ocurra a largo plazo.

1. Rehabilitación: el ejercicio físico es beneficio para la prevención de caídas y fracturas en pacientes con osteoporosis. Los pacientes con EPOC tienen una tendencia a reducir los niveles de actividad física debido entre otros factores a la debilidad muscular y al desacondicionamiento. Por este motivo los pacientes EPOC deben ser incluidos en un programa de rehabilitación que no solo mejorara la calidad de vida sino también evitara el riesgo de caídas y las subsiguientes fracturas.
2. Calcio y vitamina D: los estudios sobre el beneficio de administrar calcio y vit D en la prevención de la osteoporosis inducida por corticoides son contradictorios. En general, la administración única de calcio y vit D son insuficientes para prevenir la perdida de hueso asociada al tratamiento con dosis altas de corticoides.

3. Tratamiento hormonal: debido a la elevada incidencia de hipogonadismo con el uso de corticoides, las mujeres premenopausicas y los hombres deben ser estudiados para descartar hipogonadismo. Si se diagnóstica al paciente de hipogonadismo se debe valorar el riesgo-beneficio de administrar un tratamiento hormonal con el fin de mejorar la DMO y la masa muscular.
4. Calcitonina: los estudios actuales sobre el papel de la calcitonina en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides son contradictorios.
5. Bisfosfonatos: los datos de ensayos clinicos aleatorizados evidencian la eficacia de los bisfosfonatos cuando se inician al establecer un tratamiento con corticoides para la prevención de la perdida de DMO. Cuando se compara el alendronato con calcio y vit D en pacientes con corticoterapia (promedio de 8,7 a 10 mg/d), el alendronato incrementa significativamente la DMO de la columna lumbar un 2,9% comparado con un 0,4% de perdida en el grupo tratado solo con calcio y vit D. El risidronato previene la perdida de masa ósea en pacientes con corticoides (promedio de 11 mg/d de prednisona). La DMO lumbar se reduce un 2,8% en el grupo control, mientras que los pacientes que recibieron 5 mg de risidronato mostraron un aumento del 0,6%.

Sin embargo, los estudios en pacientes con patología pulmonar afectos de osteoporosis inducida por corticoides son escasos.

Bibliografía

- ✓ Biskobing DM. COPD and osteoporosis. Chest 2002;121:609-620.
- ✓ Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;22 (Suppl.46) 64s-74s.
- ✓ Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. Clin Orthop Relat Res 2006;443:39-47.
- ✓ Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ 2006;333:1251-6.

ESTIMULACIÓN ELECTRICA NEUROMUSCULAR (EEN)

Algunos pacientes debido a su mal estado general, principalmente por el desacondicionamiento no son capaces de participar activamente en un programa de rehabilitación respiratoria. La aplicación de EEN a dosis bajas en determinados grupos musculares (generalmente de las extremidades inferiores) permite aumentar la fuerza muscular.

Desde los años 80 numerosas investigaciones han demostrado beneficios a nivel muscular en sujetos sanos o en pacientes con debilidad muscular. En estudios más recientes se ha demostrado un efecto beneficioso de la EEN en pacientes afectos de insuficiencia cardiaca crónica al aumentar la fuerza, la resistencia muscular y la capacidad aeróbica. También se han publicado estudios en los cuales la aplicación de EEN como terapia complementaria o

comparándola con un programa de rehabilitación estándar han demostrado en pacientes EPOC con disnea incapacitante o con un desacondicionamiento grave, una mayor fuerza de la musculatura y una reducción de la disnea.

La EEN es una terapia segura que se puede aplicar al domicilio del paciente y relativamente económica. La EEN puede ser una terapia complementaria para pacientes con EPOC grave con encamamiento prolongado o que se hallen afectados de debilidad musculoesquelética importante.

Bibliografía

- ✓ Vivodzev I, Pépin J.L, Vottero G, et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. Chest 2006;129:1540-8.

INMUNOMODULADORES

En la EPOC la frecuencia de agudizaciones se ha relacionado con la progresión del deterioro de la función respiratoria, y por tanto, con la afectación transitoria o permanente, de la calidad de vida. Cerca de la mitad de los pacientes EPOC dados de alta tras una agudización requieren atención sanitaria en más de una ocasión durante los 6 meses posteriores al alta. La única medida farmacológica empleada en las exacerbaciones es la antibioticoterapia. Sin embargo, los antibióticos no ha demostrado tener ningún impacto sobre la progresión de la enfermedad. Por otro lado, la EPOC se asocia a alteraciones en la inmunidad que puede relacionarse con el mantenimiento del estado inflamatorio y con la predisposición a contraer infecciones del tracto respiratorio. Las deficiencias en el sistema inmune en los pacientes EPOC justificaría el empleo los inmunomoduladores. El AM3 (inmunoforon) es un inmunoregulador administrado por vía oral que se ha demostrado aumentar la calidad de la vida relacionada con la salud en pacientes EPOC. Como uno de los objetivos de la rehabilitación respiratoria es el mejora la calidad de vida (además de reducir la disnea y aumentar la capacidad de esfuerzo), la administración de AM3 puede ser una terapia complementaria a tener presente principalmente en el EPOC frágil con repetidas exacerbaciones bronquiales.

Bibliografía

- ✓ Alvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, Callol L, Alvarez-Sala JL. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with COPS. Chest 2005;127:1212-8.

FÁRMACOS ERGOGÉNICOS

Creatinina:

Los suplementos orales de creatinina se han utilizado como ayudas ergogénicas para mejorar la función y la masa muscular durante el entrenamiento físico. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica la función muscular y la capacidad de ejercicio mejora con la administración de creatinina. También en pacientes neuromusculares se hallan beneficios con la administración de 6g de creatinina por día durante 2 semanas sin ejercicio físico. Recientemente en un ensayo clínico aleatorizado se ha estudiado en pacientes con EPOC los efectos de la administración de creatinina oral durante el entrenamiento de resistencia. El grupo de intervención (entrenamiento físico con resistencia y creatinina) aumento significativamente la masa magra, la fuerza y la resistencia muscular y el estado de salud en relación con el grupo control (entrenamiento y polimeros de glucosa).

Bibliografía

- ✓ Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60:531-7.

Esteroides anabolizantes:

Los efectos de los esteroides anabolizantes (oxandrolona, nandrolona, estanozol, testosterona) se han estudiado en pacientes EPOC. Sobre las intervenciones dietéticas o los estimulantes del apetito los anabolizantes consiguen mejorar el peso de los pacientes al aumentar su masa muscular. En los pacientes afectados de EPOC grave el disponer de más masa magra es beneficioso porque esta asociado a un descenso de la mortalidad por todas las causas. Algunos de los estudios publicados se han realizado en el contexto de programas de rehabilitación consistentes en entrenamiento de fuerza, resistencia y/o entrenamiento de la musculatura ventilatoria. Los esteroides anabolizantes aumentan la fuerza de la musculatura, pero no mejoran el ejercicio de resistencia, probablemente porque estos fármacos inducen hipertrofia muscular pero no incrementan ni los capilares ni los enzimas aeróbicos necesarios para aumentar el ejercicio de resistencia.

En los pacientes EPOC es frecuente observar alteraciones endocrinológicas las cuales pueden influir en la función muscular. El hipogonadismo del EPOC se relaciona directamente con la debilidad del cuádriceps. La administración de anabolizantes puede ser una ayuda a los programas de rehabilitación pulmonar.

La administración de anabolizantes (nandrolona) y soporte nutricional durante un programa de rehabilitación demostró tener efectos positivos en la masa muscular (aumento de la masa magra) en el grupo que recibió el anabolizante sin que se presentaran efectos adversos.

Sin embargo, el valor clínico de los anabolizantes en pacientes EPOC no seleccionados en programas de rehabilitación no está bien establecido.

Bibliografía

- ✓ Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. Chest 2002;122:421-8.

Hormona del crecimiento

La administración de hormona del crecimiento (HC) es otro camino para estimular el metabolismo en pacientes con debilidad muscular. A pesar de la controversia de su utilización en sujetos mayores sanos, la base para su uso en pacientes con EPOC se basa en las alteraciones en el balance anabolismo-catabolismo que presentan estos sujetos. En pacientes con malnutrición y pérdida de masa muscular la administración de hormona de crecimiento ha sido evaluada. Sin embargo, en pacientes con EPOC los datos son escasos y los efectos de la HC en el contexto de un programa de rehabilitación respiratoria no hallan mejorías en la fuerza de musculatura ni la capacidad en el ejercicio. En pacientes afectados de insuficiencia cardiaca, un ensayo demuestra que la administración de hormona de crecimiento era satisfactoria, pero no mejora la función ventricular izquierda ni la capacidad al ejercicio.

En el momento actual la administración de hormona del crecimiento debido al elevado coste del tratamiento, a la falta de beneficios evidentes, y que se trata de un fármaco de administración parenteral, no es una intervención atractiva para los programas de rehabilitación pulmonar.

Bibliografía

- ✓ Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. Chest 2005;128:1187-93.

Ácidos grasos polinsaturados:

Los ácidos grasos polinsaturados (AGP) intervienen en el proceso de la inflamación la cual esta relacionada con la patogénesis de la afectación muscular en el EPOC. El efecto de los AGP en un programa de rehabilitación pulmonar han demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo (pico de la carga en una prueba de esfuerzo incremental y la duración de la prueba de carga constante) sin que estas modificaciones se puedan atribuir a cambios en los marcadores de la inflamación.

Bibliografía

- ✓ Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CAPM, Schols AMWJ. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60:376-382.

Antioxidantes:

Los corticoides, la inflamación, la hipoxemia y el estrés oxidativo son los factores que contribuyen a la disfunción de la musculatura del EPOC. El estrés oxidativo, juega en los pacientes con EPOC, un papel importante en el desarrollo y/o mantenimiento de la intolerancia

al ejercicio y en la disfunción muscular. En pacientes EPOC graves el tratamiento con antioxidantes reduce los niveles de marcadores de la inflamación circulantes, tanto el presente en reposo como los provenientes del estrés oxidativo inducido por el ejercicio. El tratamiento con agentes mucolíticos-antioxidantes reducen el número de exacerbaciones.

Bibliografía

- ✓ Mercken EM, Hageman GJ, Scholls AMWJ, Akkermans MA, Bast A, Wouters EFM. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:994-1001.
- ✓ Sadowska AM, Manuel-Y-keenoy B, De Backer WA. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:9-22.