

ACTUALIZACIONES / Reviews

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES EN EL ADULTO

Oswaldo Daniel Messina,¹ Luis Fernando Somma,² María Inés Tamborenea,³ Graciela Edith Castelli,⁴ Augusto Martín Riopedre,¹ Gustavo Lancioni,⁵ María Silvia Larroude.^{6*}

Grupo de Estudio de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (GE-OIC-SAO).

1. Servicio de Reumatología del Hospital Argerich. 2. Servicio de Reumatología del Hospital Municipal de Luján. 3. Centro de Urología de Buenos Aires. 4. Miembro del Departamento Médico de Pfizer. 5. Médico Reumatólogo miembro de la Sociedad Argentina de Reumatología. 6. Servicio de Reumatología del Hospital César Milstein.

Resumen

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) es la causa más común de osteoporosis secundaria. La pérdida ósea se produce en forma temprana, en los primeros meses siguientes a la introducción de los glucocorticoides (GC), dependiendo de la dosis diaria. La patogénesis es multifactorial y el principal efecto deletéreo es la inhibición de la formación ósea. Los GC inducen fracturas por fragilidad ósea, especialmente en la columna vertebral, y esto genera incapacidad funcional. En los últimos años se han publicado algunas guías internacionales elaboradas por consenso para la prevención y el tratamiento de la OIC. La Sociedad Argentina de Osteoporosis designó a un grupo de trabajo para elaborar una guía propia y actualizada para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la OIC (GE-OIC-SAO).

Palabras clave: osteoporosis, glucocorticoides, osteoporosis inducida por corticoides, fracturas por fragilidad.

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN ADULTS

Abstract

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the most common cause of secondary osteoporosis. It occurs early, with rapid bone loss in the first few weeks after the initiation of the treatment, with a rate that is dependent mainly on the daily dose. While the pathogenesis is multifactorial, the highest inhibitory effect occurs on bone formation. Glucocorticoids induce fragility fractures, especially in spine, generating functional disability. In recent years, there have been some international guidelines developed by consensus for the prevention and treatment of GIO. The Argentinean Osteoporosis Society appointed a working group to prepare a national guide updating the diagnosis, prevention and treatment of GIO.

Keywords: osteoporosis, glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis, fragility fracture.

* Correo electrónico: mariasilvia.larroude@gmail.com



Introducción

La osteoporosis inducida por corticoides (OIC) es la causa más común de osteoporosis (OP) secundaria y se asocia con un alto grado de deterioro estructural óseo, particularmente a nivel del hueso trabecular.^{1,2}

Los glucocorticoides (GC) son ampliamente utilizados en enfermedades reumatólogicas, respiratorias, alérgicas, hematólogicas, neoplásicas y en el trasplante de órganos, por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores; pero tienen alta probabilidad de ocasionar osteoporosis, por lo que es fundamental el diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.¹

La pérdida ósea es más acelerada durante los primeros meses de iniciado el tratamiento con GC; se estima en 10-20% en hueso trabecular durante los primeros 6 meses y continúa la merma a un ritmo del 2% por año, mientras que en hueso cortical la disminución es del 2-3% en el primer año, y se advierte un descenso más lento en los años siguientes.²

La prevalencia de uso de GC orales representa el 0,5 al 0,9% de la población (65% sexo femenino) y se incrementa al 2,7% en mujeres mayores de 50 años.²

No existe una dosis "segura" de GC ni hay acuerdo sobre cuál es el tiempo mínimo libre de efectos deletéreos para utilizarlos con certeza.

El riesgo de fracturas depende de la dosis de GC. El uso de prednisona 2,5 mg/día aumenta el riesgo relativo (RR) en 1.55, en dosis de 2,5-7,5 mg/día es 2.59 y en dosis mayores llega a 5.18.³

La densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes que reciben GC no puede valorarse con los parámetros establecidos para los pacientes no usuarios de GC como la osteoporosis posmenopáusica: a igual DMO, los pacientes con GC tienen mayor riesgo de fractura.^{3,4}

Existen diferentes fármacos para el tra-

tamiento de la OIC, pero lo ideal es utilizar los GC en la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible y asociados a otras drogas que permitan disminuir su dosis de acuerdo con la patología de base.

Debido a la alta frecuencia en el uso de los GC y el aumento de la morbilidad y mortalidad, varias sociedades científicas del mundo han desarrollado guías para la prevención y tratamiento de este tipo de osteoporosis. Sin embargo no existe un consenso unificado.

El objetivo de la Sociedad Argentina de Osteoporosis a través de su grupo de estudio (GE-OIC-SAO) fue elaborar una guía práctica para el diagnóstico y el tratamiento de la OIC.

Epidemiología

La OIC constituye la causa más frecuente de osteoporosis secundaria debido a su amplio uso en medicina. Las indicaciones más habituales de tratamiento con GC son las enfermedades musculoesqueléticas (67,1%), las pulmonares obstructivas (15,7%), las inflamatorias del intestino y el trasplante de órganos.⁵

Se estima que un 3% de la población adulta mundial y un 4,6% de las mujeres posmenopáusicas reciben GC en forma prolongada.^{6,7}

Existe un riesgo aumentado y significativo de fractura en pacientes que reciben GC; esta afirmación se ha observado en múltiples estudios con dosis mínimas de 2,5 mg/día por vía oral de prednisona o sus equivalentes; se advierte un incremento de riesgo de fracturas ≥ 5 veces con dosis superiores a 7,5 mg/día en los primeros 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento.⁸ En pacientes que reciben 5 mg/día de GC, el riesgo aumenta 20% y en aquellos con 20 mg/día se incrementa al 60%. Algunos autores afirman que la dosis acumulativa también se correlaciona con el riesgo aumentado de fractura.⁸

Las fracturas vertebrales son las más frecuentes, tal vez por su mayor componente de tejido trabecular.⁵

Al evaluar otras variables predisponentes para desarrollar fracturas por fragilidad como edad, sexo y enfermedad de base, se halló que el RR de fractura fue independiente de estas variables.⁹

Un metanálisis que incluyó 7 investigaciones de cohortes mostró una clara asociación entre el uso previo de GC y el riesgo de fracturas. Se estimó un riesgo relativo de fractura de cadera de 4,42 (IC 95%: 1,26-15,49) a los 50 años y de 2,48 (1,58-3,89) a los 85 años.⁴ Hay evidencias de que el riesgo aumentado de fractura disminuye después de un año de suspendido el tratamiento con GC.^{8,10}

La DMO en pacientes que reciben GC en dosis de $\geq 7,5$ mg/día de prednisona durante 3 meses es significativamente menor que la

DMO de los sujetos de igual edad y sexo. Se ha observado una disminución del 9,2% en columna lumbar; 11,5% en cadera y 2,2% en radio distal.^{5,11} La pérdida ósea es mayor en el hueso trabecular que en el cortical.⁶

Se ha hallado también una correlación entre dosis acumulativa y disminución de la DMO en columna en varios estudios, aunque permanece en discusión el umbral de dosis que produce efecto negativo sobre el hueso.¹²

No existen datos concluyentes sobre los GC inhalados: algunos autores señalan que las dosis menores de 400 μ g/día de dipropionato de beclometasona o equivalente no presentan efectos adversos relevantes; sin embargo, dosis mayores de 800 μ g/día pueden producir cambios en la DMO.¹³

CONCLUSIÓN:

Los pacientes tratados con una dosis ≥ 5 mg/día de prednisona o equivalentes, durante 3 meses o más tiempo, incrementan el riesgo de presentar fracturas con predominio vertebral.

Esta población requiere una evaluación clínica y es pasible de tratamientos para la prevención de OIC.

Fisiopatología de la osteoporosis inducida por corticoides

La acción de los GC en el esqueleto tiene efectos directos sobre las células óseas, el metabolismo mineral y otros sistemas, los que a su vez interactúan con el hueso. La dosis y el tiempo del tratamiento con GC son los factores determinantes de esas alteraciones.¹

Los GC inhiben la absorción intestinal de calcio (AIC) por diferentes mecanismos que son parcialmente independientes de la vitamina D; se ha descrito la presencia de factores postranscripcionales en el transporte del calcio a través de la mucosa intestinal y

de la membrana basolateral, que mejora con la restricción de sodio y el aporte de suplementos de calcio.^{14,15}

La excreción urinaria de calcio de ayuno está aumentada en sujetos normales que reciben GC durante un breve período, antes de evidenciarse un aumento de hormona paratiroidea (PTH). Esto puede deberse a un brusco aumento en la carga filtrada de calcio, por rápida disminución de la formación ósea y reducción de la captación de calcio por el hueso recién formado o por un efecto directo de los GC en el riñón. El aumento de la calciuria en los pacientes que reciben GC en forma prolongada se atribuye a la movili-



zación esquelética del calcio y a la disminución de la reabsorción tubular, que ocurre a pesar de un aumento de los niveles de PTH constatado en algunos casos.¹⁶

La disminución de la AIC y el aumento de su excreción urinaria conducen a un balance cálcico negativo. Los GC inducen fosfaturia y disminución de la reabsorción tubular de fósforo (RTP).^{17,18}

Si bien en algunos trabajos se asoció el uso de GC con un aumento de los niveles de PTH, esto no se ha observado en forma regular.^{19,20}

Los niveles de 25(OH) vitamina D suelen ser normales. La administración a corto plazo de GC en sujetos normales ha mostrado incrementar los valores de 1,25(OH)₂D. Otros trabajos sobre el tratamiento a largo plazo con GC no encontraron dichos cambios.²¹

Los GC bloquean la secreción de hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), inhiben la acción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y reducen la producción de esteroides sexuales tanto en mujeres como en varones, lo que determina un estado de hipogonadismo.²²

Un efecto catabólico de los GC sobre el músculo incrementa el riesgo de caídas y contribuye al riesgo de fractura. La miopatía se produce por proteólisis de las miofibrillas, que está mediada por la activación de los lisosomas y las enzimas ubiquitín-proteasas.²³

En el hueso, a nivel celular, los GC afectan a los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos. Los primeros estudios histomorfométricos mostraron que la disminución de la formación es la principal causa de pérdida de masa ósea. Hay una marcada disminución de la superficie osteoide, así como del índice de aposición mineral y del grosor de la trabécula. La cantidad total de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación está disminuida en un 30%.²⁴

Los GC tienen efectos directos sobre los osteoblastos, inhiben el reclutamiento de los

precursores, disminuyen la replicación e incrementan su apoptosis, y acorta la vida media. Se observa baja producción del factor de crecimiento insulino-símil 1 (IGF-1) y de las proteínas transportadoras, de la prostaglandina E₂ y del factor transformador del crecimiento beta (TGF-β). Disminuye la síntesis de colágeno tipo I, la osteocalcina y la formación de las proteínas no colágenas.²⁵⁻²⁷

Los GC actúan modulando la síntesis y secreción de la PTH, de la 1,25(OH)₂D, de las prostaglandinas y de los factores de crecimiento del osteoblasto.^{22,26,27}

La diferenciación de las células estromales a osteoblastos (y su maduración) está alterada y su diferenciación deriva hacia el linaje de los adipocitos. Los efectos anabólicos y catabólicos de los GC en hueso estarían en parte mediados por la regulación de la expresión de las proteínas del Wnt y sus inhibidores en osteoblastos maduros.²⁸⁻³¹

La resorción ósea se ve afectada en forma temprana; se observa estimulación de la expresión del receptor de activación del ligando del factor NF-kb (RANKL) y del factor estimulante de colonias (CSF-1) con disminución de la expresión de la osteoprotegerina por el osteoblasto y las células estromales, lo que incrementaría la osteoclastogénesis.^{32,33}

Los osteocitos son los mecanosensores y desempeñan un papel en la reparación del microdaño. Los GC afectan la función del osteocito e inducen la apoptosis generando una alteración de las propiedades biomecánicas del hueso.³⁴

El número de osteocitos apoptóticos está aumentado debido a la activación de la caspasa 3, defecto que es acumulativo e irreparable.²⁹ Otros fenómenos asociados a la disfunción de este grupo de células es el aumento de la autofagia de los osteocitos y la disrupción de la red osteocitaria. Estos cambios podrían explicar el empeoramiento de las propiedades biomecánicas y la fortaleza ósea que se observa antes de la pérdida de la densidad mineral ósea.^{1,34-37}

CONCLUSIÓN:

Los GC tienen efectos directos e indirectos sobre el esqueleto al ejercer su acción sobre las células osteoblásticas, osteoclasticas y osteocíticas y en múltiples sistemas: actúan sobre el eje gonadal, la absorción intestinal y la excreción urinaria de calcio y la musculatura. Estos efectos deletéreos incrementan la fragilidad ósea. Es de importancia clínica prevenir la rápida acción de los GC sobre el esqueleto en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento.

Clínica y diagnóstico

La osteoporosis es un padecimiento “silencioso” que avanza sin producir síntomas hasta que ocurre una fractura. Las fracturas más frecuentes en la OIC son las vertebrales, que pueden manifestarse por dolor dorsolumbar agudo, intenso, que se exacerba con los movimientos y cambios de posición, o ser asintomáticas; por lo tanto, estos pacientes requieren un estudio diagnóstico completo para realizar el tratamiento adecuado.

El GE-OIC-SAO considera que todo paciente que inicie o reciba GC en dosis ≥ 5 mg/día por más de 3 meses deberá ser estudiado y se indicarán medidas preventivas o un oportuno tratamiento. Existen dos situaciones de intervención:

1. Pacientes que inician un tratamiento con GC (prevención primaria).
2. Pacientes que en el momento de la consulta ya están recibiendo GC (prevención secundaria).

Se sugiere el siguiente protocolo de estudio:

1- Historia clínica completa

Consignar los datos habituales con especial atención en los siguientes ítems:

- Enfermedad que motivó el uso de los GC, el tiempo y las dosis utilizadas.
- Tratamientos que recibe en la actualidad.
- Valoración de los factores de riesgo para la osteoporosis: bajo peso, historia parental de fractura de cadera, tabaquismo, al-

coholismo, uso de altas dosis de GC, dosis acumulativas de GC, uso de pulsos de GC intravenosos, disminución de la densidad mineral ósea que exceda el cambio mínimo significativo.³⁸⁻⁴⁰

- Examen físico completo que incluya el peso y la talla.
- Considerar el sexo y la edad de los pacientes y categorizar en mujeres premenopáusicas (por la probabilidad de embarazo) o posmenopáusicas y varones jóvenes o adultos mayores (edad $>$ o $<$ de 50 años).

2- Laboratorio

Se solicitarán análisis clínicos generales y del metabolismo óseo y fosfocálcico: calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina de 24 horas, niveles de 25(OH) vitamina D, un marcador de formación ósea (fosfatasa alcalina total e isoforma ósea) y uno de resorción ósea como el telopéptido C (CTX) o la desoxipiridinolina urinaria (D pyr), determinación de PTH sérica y de LH y FSH, estradiol (mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas) y testosterona ante la posibilidad de hipogonadismo, hormona estimulante tiroidea (TSH), eritrosedimentación (ERS) y proteinograma.

Ante la sospecha de causas secundarias de OP como enfermedad celíaca, artritis reumatoide, hipogonadismos, etc., solicitar el laboratorio correspondiente. Estas pruebas deben repetirse por lo menos cada 6 meses o de acuerdo con el criterio clínico durante el periodo de la terapia esteroidea.^{38,39}



3- Radiología

Se realizarán radiografías de columna dorsal y lumbar anteroposterior y lateral con foco en D7 y L3, respectivamente. Se evaluará la presencia de fracturas según el método semi-cuantitativo de Genant mediante la medición de la altura vertebral en el sector anterior, medio o posterior. Se considera fractura de grado I o leve cuando se constata una reducción del 20 al 25%, grado II o moderada, ante un descenso del 25 al 40% y grado III o severa cuando se verifica más del 40% de disminución de altura del cuerpo vertebral en alguno de sus diámetros.

También puede utilizarse la medición de fractura vertebral por morfometría mediante la densitometría ósea, método conocido como *vertebral fracture assessment (VFA)*.

En OIC, las fracturas más frecuentes son las dorsales inferiores, lumbares altas, radio distal y fémur proximal.^{39,40}

4- Densitometría por absorciometría dual de rayos X

Los corticoides afectan la calidad ósea más allá de su efecto sobre la densidad ósea. Los umbrales de T-score y Z-score para DMO no han sido establecidos para los pacientes que reciben GC (opinión de expertos).^{38,40,41}

Los valores de corte determinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para OP posmenopáusica no se aplican en la OIC en razón de los cambios estructurales que los GC inducen rápidamente sobre la microarquitectura ósea y que son independientes de la DMO.^{2,42}

La DMO de la columna es un predictor significativo de nuevas fracturas en pacientes con GC; por cada reducción del T-score, el riesgo relativo de fracturas es del 1.85 (95% CI: 1,06-3,21).⁴¹

Existen diferentes posturas en distintas sociedades científicas sobre la utilización de la densitometría y el valor de corte de T-score y Z-score empleado para considerar el tratamiento de la OIC. Algunas sociedades científicas

como la *International Osteoporosis Foundation (IOF)* y la *European Calcified Tissue Society (ECTS)* consideran como punto de corte un T-score de $\leq -1,5$ o la utilización de la herramienta de cálculo de fractura FRAX. Otras entidades como la *American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)* no contempla el valor de T-score en mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años, pero sí reconoce la importancia del Z-score ≤ -2 como alerta para indicar tratamiento en mujeres premenopáusicas y varones < 50 años, y también llama la atención sobre una importante disminución de la DMO relacionada con el uso de GC. Otras sociedades como el *American College of Rheumatology (ACR)* no consideran importante la DMO para la intervención (Consenso 2010).³⁹⁻⁴⁴

No está pautado cada cuánto tiempo repetir la medición de la DMO en los pacientes que reciben dosis elevadas de GC (1 mg/kg/día), en pulsos o luego de trasplante de órganos.

5- Trabecular bone score (TBS)

El TBS es una nueva técnica basada en la medición de texturas de niveles de gris (píxeles) en la columna lumbar mediante las imágenes de DXA; valora la microarquitectura ósea. Un valor bajo de TBS se asocia con aumento de fracturas independientemente de los factores de riesgo y la DMO. Existen algunos reportes acerca de esta nueva herramienta en OIC. Pero se requieren más estudios para considerar su uso en la decisión terapéutica de pacientes en tratamiento con GC.⁴⁴

6- FRAX: midiendo el riesgo de fractura

Es una herramienta desarrollada por la OMS basándose en factores de riesgo para osteoporosis a fin de calcular la probabilidad de riesgo absoluto de fractura a 10 años.⁴⁵

El FRAX debe utilizarse en pacientes posmenopáusicas y hombres > 50 años, pero no es apropiado para mujeres premenopáusicas y hombres < 50 años.⁴²

El FRAX para OIC se divide de acuerdo con el riesgo de fractura osteoporótica mayor en:^{40,42,45}

- Bajo riesgo de fractura: menos del 10%.
- Medio riesgo de fractura: entre el 10 y 20%.
- Alto riesgo de fractura: mayor del 20%.

Limitaciones del FRAX: el tratamiento con GC es ingresado como una variable dicotómica y la dosis media capturada por el FRAX es de 2,5 a 7,5 mg/día de prednisona o sus equivalentes; por lo tanto, la probabili-

dad de fractura está subestimada con dosis mayores de 7,5 mg/día y sobrestimada con valores menores de 2,5 mg/día.

El FRAX no especifica la dosis o duración del tratamiento con GC, utiliza solamente la DMO de cadera, por lo tanto podría subestimar el riesgo de fractura vertebral.⁴⁰⁻⁴⁸

Para remediar algunas de estas limitaciones, el cálculo del FRAX en pacientes en tratamiento con GC se debe ajustar por un índice de acuerdo con la dosis utilizada (Tabla 1).⁴⁷

Tabla 1. Ajuste del riesgo de fractura medido por FRAX en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años, de acuerdo con la dosis de corticoides (Modificado de Kanis y col., ref. 47).

Tipo de riesgo	Dosis equivalente prednisona (mg/día)	Ajuste del riesgo medido por FRAX
Riesgo absoluto de fractura de cadera	< 2,5	35% menos
	2,5-7,5	No ajuste
	> 7,5	20% más
Riesgo absoluto de fractura mayor por fragilidad	< 2,5	20% menos
	2,5-7,5	No ajuste
	> 7,5	15% más

Las guías ACR en el año 2010 recomiendan el uso de FRAX para pacientes posmenopáusicas y hombres > 50 años, valorar la DMO de acuerdo con los factores de riesgo, mientras que la IOF y la ECTS proponen valorar la DMO y el FRAX según las normativas de cada país.^{40,42}

El GE-OIC-SAO considera útil la medición de la DMO. Recomienda intervenir con medidas terapéuticas en mujeres posmenopáusicas y hombres > de 50 años con un T-score $\leq -1,5$ y en mujeres premenopáusicas

y varones < 50 años con un Z-score ≤ -2 . Además reconoce la importancia del descenso de masa ósea. Aconseja una segunda medición de DMO a los 6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente, cada 12 meses.

El FRAX es un auxiliar muy valioso que, adaptado a las dosis de GC, permite establecer un riesgo absoluto a 10 años de fracturas mayores y de cadera, y es útil para determinar criterios de intervención terapéutica.



RECOMENDACIÓN:

En todos los pacientes que inician o están tratados con GC en dosis ≥ 5 mg día de prednisona o sus equivalentes por más de 3 meses se recomienda:

- Realizar la historia clínica completa que incluya los factores de riesgo de fractura.
- Solicitar el laboratorio general y específico óseo, cada 6 meses y radiografías de columna dorsal y lumbar de perfil para valorar las fracturas vertebrales una vez por año.
- Medir la DMO por DXA, considerando un umbral de intervención terapéutica al T-score de $\leq -1,5$ en mujeres posmenopáusicas y hombres > 50 años y al Z-score ≤ -2 en mujeres premenopáusicas y hombres < 50 años una vez por año.
- Utilizar el cálculo de la herramienta FRAX en pacientes posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años.

Tratamiento

Los GC son muy utilizados para diversas patologías, en dosis bajas asociados a otros inmunosupresores o en dosis muy elevadas para manejar situaciones de riesgo de vida del paciente (vasculitis, nefropatías, neumonitis o lupus, etc.).

Las dosis y regímenes tienen efectos terapéuticos mediados por acciones genómicas y no genómicas ejercidos a través de receptores citosólicos de GC o membranas biológicas; el mecanismo de acción deletéreo se genera de acuerdo con el porcentaje inhibitorio de los receptores de los GC y están implicados en los efectos adversos, pero existe una gran variación interindividual. En el año 2002, el grupo de trabajo *The European League Against Rheumatism* consensuó la terminología de dosis de GC basado en su mecanismo de acción genómico y no genómico y los posibles efectos adversos en:

- Dosis baja $\leq 7,5$ mg de GC vía oral diarios (prednisona o sus equivalentes), porque esta dosis ocupa menos del 50% de receptores de GC.
- Dosis media: $> 7,5$ mg de GC vía oral diarios pero < 30 mg diarios; esta dosis ocupa más del 50% de receptores pero menos del 100%.
- Dosis alta: > 30 mg de GC vía oral dia-

rios pero < 100 mg de GC diarios; esta dosis satura los receptores de GC en forma dosis-dependiente.

- Dosis muy altas: > 100 mg diarios de GC con una saturación del 100% de receptores.
- Pulsos de GC dosis ≥ 250 mg de GC diarios por uno o pocos días.⁴⁹

Sin embargo, el GE-OIC-SAO propone indicar medidas terapéuticas con dosis de 5 mg/día de prednisona o equivalentes teniendo en cuenta que con esas dosis se incrementa el riesgo de fractura en un 20%.^{3,8}

Considera de importancia que los médicos informen a los pacientes sobre los eventos adversos de los GC para prevenir sus complicaciones a nivel óseo cuando se utilizan dosis ≥ 5 mg diarios por vía oral.^{5,8,39,40,48,50}

Tratamiento farmacológico

En las siguientes páginas desarrollaremos las evidencias sobre los distintos fármacos evaluados en estudios destinados al tratamiento o prevención de OIC y los criterios de intervención presentados por otras sociedades científicas así como nuestra opinión para los pacientes que se encuentran en tratamiento con GC.

Calcio y vitamina D

El tratamiento con calcio y vitamina D (VD) combinados son eficaces para disminuir la

pérdida ósea en pacientes usuarios de GC comparado con el tratamiento exclusivo de calcio o placebo. Los estudios señalan un efecto positivo sobre la DMO (3,2%), pero no se ha demostrado que se reduzca el riesgo de fractura en OIC.^{39, 48, 50}

No existe evidencia sobre la ventaja del uso de calcitriol o alfacalcidol en vez de la vitamina D₂-D₃. Todas las guías internacionales reconocen la necesidad de una adecuada suplementación de calcio y de vitamina D.

El *Institute of Medicine* (EE.UU.) recomienda el uso de calcio en dosis de 1200 a 1500 mg de calcio elemental por día, preferentemente con la dieta; si es necesario, mediante suplementos. En pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones es preferible utilizar citrato de calcio.^{39,42,48,50}

En relación con las dosis de vitamina D se recomiendan 800 a 1000 UI por día. Los pacientes deben tener un adecuado nivel de VD ≥ 30 ng/ml. Para aquellos con niveles ≤ 30 ng/ml se recomiendan dosis mayores hasta alcanzar los niveles deseados e indicar las dosis de mantenimiento sugeridas.^{39,42,48,50,51}

Drogas antiresortivas

1- Bisfosfonatos (BF)

Todas las guías publicadas recomiendan el uso de BF como drogas de primera elección y algunas hacen especial mención a su uso en mujeres premenopáusicas y el riesgo potencial de trastornos fetales durante el embarazo.

Sin embargo, no hay una evidencia concreta de que los tratamientos con BF para OIC tengan igual respuesta biológica que en la osteoporosis posmenopáusica (OPM). La alta prevalencia de comorbilidades puede influenciar la eficacia terapéutica, generando una inadecuada respuesta al tratamiento para la osteoporosis.

La aprobación de los fármacos para OIC se basa en estudios controlados contra placebo (etidronato, alendronato, y risedronato vs. placebo) o de no inferioridad con BF (zole-

dronato vs. risedronato, teriparatida vs. alendronato, teriparatida asociada a estrógenos vs. estrógenos, teriparatida vs. risedronato) en dosis y regímenes que han sido eficaces para disminuir el riesgo de fractura en la OPM. El objetivo primario de estos estudios en OIC ha sido el incremento de la DMO, pero no el riesgo de fractura.⁴⁸

Estos datos no son extrapolables a las mujeres premenopáusicas, cuyo riesgo de fractura es mucho menor; los datos sobre prevención de fracturas no están disponibles.⁴⁶

Existe poca información sobre el tratamiento de OIC en hombres. Dos estudios proveen datos alentadores sobre el uso de zoledronato, risedronato y teriparatida en esta población.^{48,50}

En la mayoría de las investigaciones, la población de mujeres posmenopáusicas predomina en relación con la de los hombres y las mujeres premenopáusicas.

Los BF han sido evaluados y se consideran de primera elección para la mayoría de los pacientes. El alendronato, el risedronato y el zoledronato han sido aprobados por organismos regulatorios como la *Food and Drug Administration* (FDA) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de OIC, y el risedronato y el zoledronato para la prevención.^{25,46,48,50} Estas drogas han demostrado reducir la pérdida ósea en la columna y la cadera, pero no fueron diseñadas para evaluar el riesgo de fracturas. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, se observó la reducción del riesgo de fractura vertebral (alendronato y risedronato).^{39,48,50} La disminución de fracturas no vertebrales, entre ellas la fractura de cadera, no ha sido demostrada. La mayoría de los estudios de OIC tienen corta duración: de 12 a 24 meses.^{24,48,50} (Tabla 2).

En un estudio *post hoc* realizado por Roux y col. se evaluó a mujeres premenopáusicas y se demostró que el zoledronato aumentó la DMO en cadera en forma significativa comparado con el risedronato.⁵²



Tabla 2. Bisfosfonatos y teriparatida en pacientes con OIC. Efectos sobre la DMO y fracturas incidentes (Adaptado de Rizzoli y col., ref. 50).

Droga	Autor	n sexo	Indicación	Duración	Resultado
Alendronato versus Placebo	Saag 1998	477 ♂ y ♀	Prevención y tratamiento	12 meses	Aumentó la DMO en columna y previno la pérdida ósea en cadera. Tendencia a reducir fracturas.
Alendronato versus Placebo	Adachi 2001	208 ♀ y ♂	Prevención y tratamiento	24 meses	Aumentó la DMO en columna y previno la pérdida ósea en cadera. Redujo incidencia de fracturas vertebrales.
Risedronato versus Placebo	Cohen 1999	224 ♂ y ♀	Prevención	12 meses	Previene la pérdida de la DMO en columna y cadera. Tendencia a reducción de incidencia de fractura.
Risedronato versus Placebo	Reid 2000	290 ♀ y ♂	Tratamiento	12 meses	Incrementa la DMO en columna y cadera. Tendencia a reducción de incidencia de fractura.
Risedronato versus Placebo	Wallach 2000	518 ♂ y ♀	Prevención y tratamiento	12 meses	Previene la pérdida de la DMO en columna y cadera. Reducción de incidencia de fractura vertebral.
Zoledronato versus Risedronato	Reid 2000	545 ♀ y ♂	Tratamiento	12 meses	Aumento de la DMO en columna y cadera mayor con zoledronato. Baja incidencia de fractura en ambos grupos.
Zoledronato versus Risedronato	Reid 2000	288 ♂ y ♀	Prevención	12 meses	Aumento de la DMO en columna y cadera con zoledronato estable con risedronato.
Zoledronato versus Risedronato	Sambrook 2012	152 ♂	Tratamiento	12 meses	Mayor incremento de la DMO en columna con zoledronato. Baja incidencia de fractura en ambos grupos.
Zoledronato versus Risedronato	Sambrook 2012	78 ♂	Prevención	12 meses	Aumento de la DMO en columna con zoledronato, estable con risedronato.
Teriparatida versus Alendronato	Saag 2007	428: 277♀ PM 68♀ PreM 83 ♂	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en columna y cadera mayor con teriparatida. Reducción de incidencia de fractura con teriparatida.
Teriparatida versus Alendronato	Langdahl 2012	377 227♀ PM 67 ♀ preM 83 ♂	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en todos los grupos de pacientes en columna lumbar.
Teriparatida versus Risedronato	Gluer 2013	92 ♂	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en columna mayor con teriparatida, y en cadera aumento solo con teriparatida. Tendencia a reducir la incidencia de fractura con teriparatida.

*Los estudios incluyeron a mujeres premenopáusicas (♀PreM), posmenopáusicas (♀PM) y hombres (♂).

De acuerdo con los diferentes estudios publicados sobre los BF se concluye:

- El tratamiento con alendronato aumenta la DMO en la columna y en el trocánter y mantiene la DMO en el cuello femoral. En un estudio de extensión reduce las fracturas vertebrales. La dosis recomendada es de 10 mg/día o 70 mg semanales por vía oral para las mujeres posmenopáusicas y para los hombres > 50 años con osteoporosis. Se recomienda una dosis de 35 mg/semanales por vía oral en las mujeres premenopáusicas.^{25,39,48,50}

- El uso de risedronato aumenta la DMO y reduce el riesgo de fractura. La dosis recomendada para la prevención o el tratamiento es de 5 mg diarios o 35 mg semanales por vía oral.^{24,39,48,50}

- El zoledronato fue más eficaz en el incremento de la DMO comparado con otros BF. No hubo diferencias al evaluar ambas drogas en la disminución del riesgo de fractura. La dosis recomendada de zoledronato para la prevención o el tratamiento es de 5 mg anuales intravenosos en personas con adecuada función renal (filtrado glomerular > 35 ml/min).^{24,39,48,50}

Existen otras drogas que no han sido aprobadas por los organismos regulatorios para la OIC, pero han sido reportadas como eficaces, por ejemplo el ibandronato y el pamidronato, que en diversos estudios clínicos han mostrado eficacia en el mantenimiento de la DMO.^{48,50}

2- Denosumab

Esta droga antiresortiva es un anticuerpo monoclonal contra RANKL que todavía no ha sido aprobado para la OIC. En un estudio de fase II en pacientes con artritis reumatoidea tratados con denosumab se observó el incremento de la DMO de la columna y de la cadera.⁵³ La sociedad ASBMR sugiere que esta droga es una opción en el tratamiento de mujeres premenopáusicas que planifican embarazo en razón de su vida media corta. Se sugiere evitar el embarazo intratratamiento, pues los efectos fetales son muy deleté-

reos.^{41,46} Faltan aún estudios para validar este tratamiento.

Drogas anabólicas

La única droga anabólica aprobada para la OIC es la teriparatida (FDA y ANMAT). Su eficacia es mayor en relación con los BF en cuanto al aumento de la DMO.

La teriparatida produce efectos esqueléticos anabólicos y logra incrementar en forma más eficaz los valores de la DMO de la columna y de la cadera, comparada con el alendronato. No se ha demostrado la reducción de fracturas; sin embargo, en un subanálisis hay cierta evidencia radiológica de reducción de nuevas fracturas.⁴²

La dosis indicada es de 20 µg diarios subcutáneos, con una duración máxima de 24 meses. Está contraindicada en adultos jóvenes con epífisis abiertas o en pacientes que han recibido radiación o tengan una patología neoplásica.^{38,39,42,44}

Luego de esta revisión se puede considerar que tanto las drogas antiresortivas como las anabólicas carecen de evidencia sobre su eficacia en la reducción del riesgo de fractura, porque los trabajos no han sido diseñados para tal fin y mostraron una tendencia a la reducción de incidencia de fracturas, probablemente por la corta duración de los estudios y el bajo número de pacientes analizados.

Tratamiento no farmacológico

La vertebroplastia percutánea es un método invasivo pero es una opción que mejora el dolor y la movilidad. Esta intervención tiene como complicación nuevas fracturas, en vértebras cercanas a la cementada, por lo que en OIC se recomienda precaución y valoración de riesgo/beneficio para cada paciente.⁴⁴

Guías internacionales

Varias sociedades de diferentes países han realizado recomendaciones para el manejo de la OIC, de las cuales consideraremos las propuestas de la ACR, ASBMR y IOF-ECTS (Tabla 3).



Tabla 3. Guía para el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides según sociedades científicas internacionales (Modificado de Rizzoli y col., ref. 50).

Sociedades	Año	Pacientes	Intervención GC/tiempo	Intervención: fracturas, DMO, FRAX
ACR	2010	♀PM y ♂ > 50 años ♀PreM sin embarazo potencial y ♂ < 50 años ♀PreM con embarazo potencial	≥ 7,5 mg/día ≥ 3 meses ≥ 5 mg/día ≥ 3 meses ≥ 7,5 mg/día ≥ 3 meses	FRAX Fractura
ASBMR	2011	♀PM y ♂ > 50 años ♀PreM y ♂ < 50 años	< 7,5 mg/día ≥ 3 meses > 7,5 mg/día ≥ 3 meses	FRAX Z-score ≤ -2.0 Fracturas prevalentes
IOF/ ECTS	2012	♀PM y ♂ ≥ 50 años ♀PreM y ♂ > 50 años	≥ 7,5 mg/día o ≥ 70 años GC por más de 3 meses	Fractura por fragilidad o T-score ≤ -1,5 o FRAX ajustado por dosis Fractura por fragilidad
National Osteoporosis Foundation	2014	♀PM y ♂ ≥ 50 años		Fractura por fragilidad o T-score ≤ -2.5 o T-score entre -1 y -2.5 + FRAX > 20% para fracturas mayores o > 3 % para fractura de cadera

En general todas las entidades están de acuerdo sobre las modificaciones del estilo de vida, la implementación de menor exposición de GC y durante el menor tiempo posible y la suplementación de calcio y vitamina D.

Una consideración especial merecen las mujeres premenopáusicas y los hombres < 50 años ya que existen datos limitados. El riesgo de fractura en esta etapa de la vida es más bajo, pero el relacionado con los GC es aún desconocido. La ASBMR recomienda usar la medición de la DMO y la intervención terapéutica cuando el Z-score es ≤ -2, o si existe una disminución significativa de esta. Los expertos de la ASBMR y de la ACR, IOF-ECTS coinciden en iniciar un tratamiento para OIC cuando hay fracturas por

fragilidad. Las guías de estas sociedades sugieren tener precaución con el uso de fármacos “osteoaactivos” en mujeres en edad fértil.

La ACR recomienda prescribir BF en mujeres jóvenes con fracturas por fragilidad, mientras que la ASBMR sugiere usar teriparatida como alternativa en mujeres con posibilidad de futuro embarazo para evitar el posible efecto tóxico de los BF acumulados en el esqueleto.^{41,42}

Los pacientes jóvenes tratados con GC sin fractura constituyen un tema de debate. Las sociedades científicas coinciden en que hay una evidencia limitada y debe prevalecer el juicio clínico del médico para la indicación de tratamiento.

La población que requiere GC recibe muchos fármacos, por lo cual la indicación médica de la terapia protectora ósea frecuentemente es poco considerada. Por otra parte la adherencia del paciente en ese contexto suele estar disminuida.

Existen controversias sobre la duración del tratamiento para OIC; teniendo en cuenta que el riesgo de fractura disminuye al suspender el GC, algunas guías sugieren finalizar el tratamiento con fármacos osteoactivos si la DMO del paciente es normal y no tiene riesgo de fractura.⁴⁶

Hay situaciones que no están contempladas dentro de las diferentes guías internacionales, tales como los pulsos intravenosos de GC o las dosis elevadas diarias durante el primer mes de tratamiento. En esas situaciones, la valoración y el juicio clínico del médico tratante decidirán la intervención y el proceder a largo plazo.

Recomendaciones para el tratamiento de la OIC del GE-OIC-SAO

Luego de valorar las diferentes evidencias sobre tratamientos y las guías de las sociedades científicas, recomendamos los siguientes criterios de intervención:

A- En todos los pacientes que inicien o reciban tratamiento con GC en dosis ≥ 5 mg diarios durante 3 meses o más tiempo, considerar la evaluación mediante historia clínica, nutricional, análisis bioquímicos, densitometría ósea y FRAX, como se estableció en páginas previas.

B- Siempre que se indique tratamiento con GC, evaluar la dosis, el tipo de GC y la vía de administración.

C- Se debe considerar sexo y edad de los pacientes: mujeres premenopáusicas (probabilidad de embarazo) o posmenopáusicas, y varones jóvenes o adultos mayores (edad mayor o menor de 50 años).

En todos los pacientes que comienzan o continúan con terapia con GC debemos considerar:

Medidas generales

- Usar la menor dosis posible de GC.
- Indicar fármacos que permitan disminuir la dosis de GC de acuerdo con la patología de base.
- Evaluar el riesgo de caídas, especialmente en los pacientes mayores.
- Modificar los estilos de vida con una dieta balanceada; evitar el tabaco, el abuso de alcohol; tener una buena ingesta de calcio y de vitamina D, y seguir una dieta hiposódica.

- Indicar actividad física tal como ejercicios de carga, ejercicios en agua, fortalecimiento muscular, ejercicios aeróbicos de bajo impacto.^{39,46,49}

Se recomienda indicar calcio y vitamina D en las siguientes dosis:

- Calcio: 1000 a 1200 mg/diarios por dieta o suplemento.
- Vitamina D: 800 a 1000 UI diarias si los valores de 25(OH) vitamina D son superiores a los 30 ng/ml. Indicar dosis superiores hasta lograr niveles satisfactorios con valores descendidos de 25(OH) vitamina D.

Tratamiento farmacológico

El GE-OIC-SAO considera conveniente intervenir, en consonancia con otras sociedades, distinguiendo según sexo y edad y estatus vital (premenopausia o posmenopausia) y propone:

Recomendación 1

Todos los pacientes que presenten fracturas vertebrales deberán recibir tratamiento con drogas "osteoactivas" para evitar nuevas fracturas desde el comienzo de uso de los GC, independientemente de la dosis recibida, la edad, el sexo y el valor de DMO.

Recomendación 2

Mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años tratados con GC prednisona o sus equivalentes por vía oral más de 3 meses (Tabla 4).



En aquellos pacientes tratados con GC < 5 mg diarios con un valor de T-score por DXA < 0 > -1,5 y con un riesgo absoluto de fractura bajo medido por FRAX, se indicará tratamiento con calcio y vitamina D.

- Si el valor de FRAX es de mediano riesgo, se adicionará un BF: alendronato o risedronato. Se aconseja también utilizar también zoledronato con FRAX de alto riesgo.

- El criterio de dosis de prednisona (≥ 5 mg/día) prevalecerá en la indicación sobre los umbrales determinados por la DMO y el riesgo de fractura calculado por FRAX. Se considera indicar tratamiento si:

- T-score > -1,5 con un FRAX de mediano riesgo absoluto de fracturas: agregar alendronato o risedronato.

- T-score > -1,5 con FRAX que indica alto riesgo absoluto de fracturas: ídem anterior, o zoledronato o teriparatida.

- T-score < -1,5 con bajo y mediano riesgo por FRAX: se usará alendronato o risedronato aun con FRAX de bajo riesgo absoluto. Si se observa FRAX con un riesgo moderado o alto, indicar zoledronato o teriparatida.

- Fracturas vertebrales o no vertebrales con cualquier dosis de GC: indicar BF orales o intravenosos o teriparatida (Tabla 4).

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento en pacientes posmenopáusicas y hombres > 50 años, según GE-OIC-SAO.

Dosis de prednisona o equivalentes DMO (T-score)	FRAX* Riesgo bajo	FRAX* Riesgo mediano	FRAX* Riesgo alto
GC ≤ 5 mg/día + de 3 meses	T-score > -1,5	Calcio y VD Alendronato Risedronato	Calcio y VD Alendronato Risedronato Zoledronato
	T-score < -1,5	Alendronato Risedronato	Alendronato Risedronato Zoledronato
GC ≥ 5 mg/día + de 3 meses	T-score > -1,5	Calcio y VD Alendronato Risedronato	Calcio y VD Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida
	T-score < -1,5	Calcio y VD Alendronato Risedronato	Calcio y VD Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida
Fracturas vertebrales y no vertebrales con cualquier dosis de GC	Calcio y VD Zoledronato Teriparatida Alendronato Risedronato	Calcio y VD Zoledronato Teriparatida Alendronato Risedronato	Calcio y VD Zoledronato Teriparatida Alendronato Risedronato

* FRAX: riesgo absoluto de fractura a 10 años.

Mujeres premenopáusicas y varones < de 50 años tratados con GC prednisona o sus equivalentes por vía oral más de 3 meses (Tabla 5).

En estos pacientes el tratamiento es individualizado; se debe considerar la presencia o ausencia de fracturas y el deseo de embarazo.

- En los pacientes con dosis ≤ 5 mg diarios con un Z-score en la DXA de columna lumbar y/o fémur proximal ≥ -2 sin riesgo de fractura con deseo de embarazo, asegurar aporte de calcio y vitamina D así como mantener niveles de 25OH vitamina D superiores a 30 ng/ml.

- En los pacientes con dosis ≤ 5 mg diarios

con un Z-score en la DXA de columna lumbar y/o fémur proximal ≤ -2 con riesgo de fractura sin deseo de embarazo, asegurar aporte de calcio y vitamina D, mantener niveles de 25OH vitamina D superiores a 30 ng/ml y adicionar BF o teriparatida. Y si tiene posibilidades potenciales de embarazo, considerar también teriparatida.

- En los pacientes que reciben dosis ≥ 5 mg diarios con un Z-score en la DXA de columna lumbar y/o fémur proximal ≥ -2 o con descenso de la DMO sin riesgo de fractura prevalentes y sin potencial de embarazo, asegurar el aporte de calcio y vitamina D necesario

Tabla 5. Indicaciones de tratamiento en pacientes premenopáusicas y hombres < 50 años, según GE-OIC-SAO.

Todos los pacientes recibirán calcio y vitamina D.

Dosis prednisona o equivalentes DMO Z-score	Sin fractura	Con fractura
GC ≤ 5 mg/día + de 3 meses en ♀ con potencial de embarazo Z-score ≥ -2	Evidencia limitada Criterio clínico	Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida
GC ≤ 5 mg/día + de 3 meses en ♀ sin potencial de embarazo y ♂ < 50 años Z-score ≥ -2	Evidencia limitada Criterio clínico	Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida
GC ≥ 5 mg/día + de 3 meses en ♀ con potencial de embarazo Z-score ≤ -2 o descenso de DMO	Alendronato Risedronato Teriparatida	Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida
GC ≥ 5 mg/día + de 3 meses en ♀ sin potencial de embarazo y ♂ < 50 años Z-score ≤ -2 o descenso de DMO	Alendronato Risedronato	Alendronato Risedronato Zoledronato Teriparatida



para mantener niveles de 25(OH) vitamina D superiores a 30 ng/ml. Considerar el uso de BF (alendronato, risedronato).

- En varones y mujeres premenopáusicas con fracturas por fragilidad inducida por GC, independientemente del grado de DMO, considerar BF orales o zoledronato y, si existe el deseo de embarazo, considerar el uso de teriparatida.

- El GE-OIC-SAO considera que aún no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de denosumab.

Recomendación 3

Situaciones especiales: tratamiento de la OIC asociada a pulsos intravenosos de GC o con dosis orales de GC prescritas durante un tiempo inferior a 3 meses.

Estas situaciones son una preocupación reflejada en las guías de algunas sociedades científicas. Indicar una recomendación resulta difícil, ya que la evidencia es pobre; por lo tanto, el tratamiento de estos pacientes queda a criterio del médico tratante.

Sin embargo, el GE-OIC-SAO sugiere estas medidas de orientación:

- 1- Aporte de calcio y vitamina D en las dosis indicadas anteriormente.

- 2- Iniciar un tratamiento con BF oral o intravenoso o en casos muy especiales, considerar también teriparatida sin esperar los 3 meses, porque la alteración de la microarquitectura ósea es anterior a la disminución de la densidad ósea, especialmente en la población mayor de 50 años.

Conclusiones finales

El GE-OIC-SAO alerta sobre la importancia de iniciar en forma rápida el tratamiento preventivo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides para mantener la integridad ósea y una buena calidad de vida de pacientes con otras patologías. Propone una guía de intervención considerando dosis de GC, duración del tratamiento, edad, sexo y estado vital del paciente. Sugiere no demorar la indicación de un fármaco “osteactivo” porque el deterioro en la arquitectura ósea que producen los GC es solo parcialmente reversible.

En este artículo se vierten ideas que guían a los profesionales en las tomas de decisiones. Sin embargo, estas no superan el criterio que el médico se forma ante cada paciente. Los profesionales de la Sociedad Argentina de Osteoporosis que consensuaron y redactaron esta Guía dan recomendaciones que quedan a discreción y bajo la responsabilidad del médico tratante en su aplicación.

Conflicto de intereses:

Daniel O. Messina ha recibido honorarios como disertante de Lilly, GSK, Servier. Investigador Clínico de Amgen, Pfizer, Roche. Graciela Edith Castelli es PIH Cluster Medical Lead for Inflammation and Immunology, Pfizer. María Silvia Larroudé ha recibido honorarios como disertante de Genzyme, Shire, Pfizer, Lilly, Abbie y Bristol. El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

Recibido: septiembre 2015.

Aceptado: agosto 2016.

Referencias

1. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
2. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arth Care Res* 2013; 65:294-8.
3. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3224-9.
4. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-9.
5. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
6. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20:131-7.
7. Diez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional difference in treatment for osteoporosis. The global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *Bone* 2011; 49:493-8.
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatology* 2000; 39:1383-9.
9. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:257-63.
10. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
11. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomised-placebo controlled trial. *J Rheumatology* 2000; 27:2222-5.
12. Laan RFJM, van Riel PLGM, Van de Putte LBA, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993; 119:963-8.
13. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:581-8.
14. Reid IR, Ibbertson HK. Calcium supplements in the prevention of steroid-induced osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:287-90.
15. Kiemberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 1971; 50:1309-21.
16. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32:151-6.
17. Luket BP, Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man. Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med* 1976; 136:1249-53.
18. Gram J, Junker P, Nielsen HK, Bollerslev J. Effects of short-term treatment with prednisolone and calcitriol on bone and mineral metabolism in normal men. *Bone* 1998; 23:297-302.
19. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. A re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4033-41.
20. Manelli F, Bossono S, Bugari G, et al. Chronic glucocorticoid treatment alters the spontaneous pulsatile parathyroid hormone (PTH) secretory pattern in humans. *Proceedings of the 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society*, Denver, CO. 2001:125 (Abstract OR 42-6).
21. Bikle DD, Halloran BP, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:456-61.



22. Montecucco CC, Caporali R, Caprotti P, Notario A. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatology* 1992; 19:1895-9.
23. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:129-37.
24. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 4:137-41.
25. Clarke BL. Corticosteroid induced osteoporosis. An update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:167-90.
26. Canalis EM, Delaney AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:73-81.
27. Pereira RMR, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone* 2001; 28:484-90.
28. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005; 20:464-70.
29. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:82-8.
30. Mak W, Shao X, Dunstan CR, Seibel MJ, Zhou H. Biphasic glucocorticoid-dependent regulation of Wnt expression and its inhibitors in mature osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2009; 85:538-45.
31. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379:261-6.
32. Sciaudone M, Gazzero E, Priest L, Delany AM, Canalis E. Notch 1 impairs osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology* 2003; 144:5631-9.
33. Canalis E. Clinical review 83. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441-7.
34. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone* 2002; 30:685-91.
35. Lane NE, Yao W, Balooch M, et al. Glucocorticoid treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogens-deficient mice. *J Bone Min Res* 2006; 21:466-76.
36. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102:274-82.
37. Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2479-88.
38. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-503.
39. Briot K, Roux C. Glucocorticoid induced osteoporosis. *RMD Open* 2015; 1(1):e000014.
40. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1515-26.
41. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1989-996.
42. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:2257-76.
43. Brance ML, Plantalech L. Osteoporosis inducida por corticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento. *Actual Osteol* 2013; 9:14-27.
44. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary

- approach for osteoporosis evaluation in clinical practice: A consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group. *Bone* 2015; 78:216-24.
45. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al. FRAX(®) Position Development Conference Members Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). *J Clin Densitom* 2011; 14:212-9.
46. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3224-9.
47. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809-16.
48. Whittier X, Saag K. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2016; 42:177-89.
49. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:718-22.
50. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Reviews Rheum* 2015; 11:98-109.
51. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
52. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1083-90.
53. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Denosumab RA study Group 2010. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:872-5.