

# Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento

María Lorena Brance<sup>1,2</sup> Luisa Plantalech<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Reumatología, Rosario. <sup>2</sup>Laboratorio Biología Ósea, Fac. Cs. Médicas, Univ. Nacional de Rosario, Rosario.

<sup>3</sup>Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires.

Publicado también en: Actual. Osteol 2013; 9(1):14-27.

Internet: <http://www.osteologia.org.ar>

## Introducción

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la segunda causa etiológica de osteoporosis luego de la posmenopáusica y la principal de las secundarias<sup>1</sup>. La pérdida de masa ósea varía del 10 al 40% dependiendo del sitio examinado, la duración del tratamiento, la enfermedad de base y el glucocorticoide (GC) y la dosis utilizadas, y afecta predominantemente al hueso trabecular. El riesgo de fractura aumenta rápidamente dentro de los primeros 3 a 6 meses luego del comienzo de la terapia con GC y se mantiene en una fase lenta de pérdida ósea en tiempos prolongados de tratamiento con un mayor riesgo de fracturas vertebrales. Este riesgo revierte rápidamente al discontinuar los GC, pero permanece, sin embargo (en diferente escala), un mayor riesgo relativo de fracturas en relación con la población no expuesta<sup>2,3</sup>.

Los GC, por su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, se emplean frecuentemente en forma terapéutica en diferentes patologías como artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), en pacientes trasplantados, asmáticos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras. Uno de los efectos adversos a largo plazo más serios es el desarrollo de osteoporosis. En algunas patologías, como la AR y el LES, este riesgo es aún mayor porque pueden causar osteoporosis independientemente del tratamiento con GC<sup>4</sup>. Sumado a esto, las medidas de prevención y su eventual tratamiento raramente son tenidas en cuenta<sup>5</sup>. Si bien hay resultados contradictorios, está demostrado que los pacientes con EPOC tratados con GC inhalatorios con dosis mayores de 1500 µg/día están asociados a mayor riesgo de fractura vertebral (OR: 1,4). A su vez, cuanto mayor es la severidad de la EPOC mayor es el riesgo de fracturas<sup>6</sup>.

El tratamiento de la OIG, tanto en la prevención

primaria como secundaria, no se rige por los mismos parámetros de la osteoporosis clásica. La intervención es más agresiva, debe instaurarse a la brevedad y tener en cuenta dosis, tiempo y vías de administración de los GC, enfermedad de base, sexo y edad de los pacientes. A diferencia de la osteoporosis primaria, se involucra en OIG a la población de pacientes jóvenes de ambos sexos. En estos, la presencia de una fractura es el criterio necesario para el tratamiento y la posibilidad de embarazo en las mujeres fértiles, una limitante para ciertos tratamientos.

Presentamos en forma esquemática y comparativa tres nuevos consensos (2010-2012) publicados por el American College of Rheumatology (ACR)<sup>7</sup>, la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)<sup>8</sup> y la International Osteoporosis Foundation en forma conjunta con la European Calcified Tissue Society (IOF-ECTS)<sup>9</sup>.

## Consideraciones generales en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la OIG

**Evaluación del paciente que recibe GC por períodos prolongados.** Se aconseja en todo paciente que reciba GC por 3 meses o más la siguiente evaluación:

- Historia clínica con especial énfasis en antecedentes de fracturas personales y familiares, causas secundarias de osteoporosis (enfermedad celíaca, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica, litiasis renal, etc.), medicaciones que recibe (excepto corticoides) que afecten la masa ósea (p. ej., ciclosporinas, diuréticos de asa, etc.).
- Examen físico donde conste la talla basal y el peso, así como características somáticas del paciente (cifosis, etc.).

## Correspondencia

E-mail: [luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar](mailto:luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar)

- Laboratorio general: hemograma, glucemia, uremia, creatininemia, eritrosedimentación, hepatograma, orina completa.
- Laboratorio del metabolismo óseo y mineral: calcemia, calciuria, fosfatemia, fosfaturia, creatininemia, creatininuria, magnesemia, magnesuria, fosfatasa alcalina ósea, C-telopéptidos, hormona paratiroidea (PTH), depuración de creatinina.
- Niveles de 25(OH) vitamina D [25(OH)D].
- Radiografía de raquis dorsal y lumbar perfil.
- Densitometría ósea (DMO).
- Niveles hormonales: estradiol o testosterona.
- Evaluación de riesgo de fracturas según FRAX\* o evaluación clínica cualitativa teniendo en cuenta estos factores: bajo índice de masa corporal, fracturas por fragilidad personal y en familiares de primer grado, tabaquismo o alcoholismo actual, altas dosis de corticoides, corticoides por tiempo prolongado, o intravenoso, descenso significativo de la DMO. Es importante destacar que el FRAX considera el uso de GC como una variable dicotómica, no teniendo en cuenta la dosis o duración del tratamiento asumiendo una dosis entre 2,5 y 7,5 mg/día de prednisolona o equivalente. Por este motivo se sugiere realizar un ajuste del porcentaje de riesgo de fracturas a 10 años en función de la edad del paciente y la dosis del GC (<2,5 mg/día o ≥7,5 mg/día de prednisolona o equivalente)<sup>10,11</sup>.

Analítica solicitada	Entidades clínicas por excluir
Hemograma completo. Eritrosedimentación	Anemia
Uremia. Creatininemia. Depuración de creatinina	Enfermedad renal crónica
Calcemia. Albuminemia. Fosfatemia. FAL. PTH	Hiperparatiroidismo primario. Osteomalacia. Enfermedad de Paget. Neoplasias
Hepatograma	Hepatopatía crónica. Hepatopatía alcohólica
Estrógenos, Progesterona, LH, FSH	Hipogonadismo (excepto en mujeres posmenopáusicas)
Ac. antitransglutaminasa. Ac. antiendomiso Dosaje de IgA sérica	Enfermedad celíaca
Dosaje de inmunoglobulinas séricas Proteinuria de Bence-Jones	Gammapatía monoclonal
Dosaje de 25(OH)D	Deficiencia de vitamina D
TSH	Hipertiroidismo

**Tabla 1.** Determinaciones a tener en cuenta para estudiar causas secundarias de osteoporosis (modificado de ref. 9).

\* FRAX: herramienta utilizada para evaluar el riesgo potencial de fractura de cadera o fractura osteoporótica mayor (fractura vertebral clínica, antebrazo, hombro o cadera) que presenta un paciente a 10 años según los factores de riesgo que presente (fractura previa, fractura de cadera en los padres, tabaquismo actual, glucocorticoides, osteoporosis secundaria, artritis reumatoidea, ingesta de alcohol), edad, sexo, peso, altura y densidad mineral ósea en cuello femoral. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool; [www.shef.ac.uk](http://www.shef.ac.uk)

Se debe realizar un estudio completo del paciente investigando otras causas de osteoporosis más allá del evidente consumo de GC. En la Tabla 1 se resumen algunas de las metodologías de estudio que deben indicarse de acuerdo con el razonamiento clínico según cada caso.

### Medidas generales para la prevención y/o tratamiento de la OIG<sup>7</sup>

El abordaje del paciente tratado con GC debe considerar las siguientes pautas generales:

- Reducir los GC a la mínima dosis capaz de lograr el control de la enfermedad de base cuando sea posible, según cada caso particular.
- Aconsejar ejercicios aeróbicos y anaeróbicos, mantener un adecuado peso corporal, reducir las actividades o situaciones que aumenten el riesgo de caídas, aconsejar el abandono del hábito tabáquico y no abusar del consumo de alcohol. Se destaca ejercicios contra resistencia en esta población para contrarrestar la sarcopenia inducida por los GC.
- Indicar una ingesta de calcio entre 1000 y 1200 mg/día y de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> entre 800 y 1000 UI/día como prevención. Los GC disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción urinaria<sup>4,12</sup> mientras que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y su reabsorción en los túbulos contorneados distales del riñón. Numerosos estudios demostraron que la hipovitaminosis D altera la función muscular, llevando a debilidad e hipotonía y aumentando así el riesgo de caídas y fracturas<sup>13</sup>. Por lo tanto, es de importancia conocer sus valores y mantener niveles circulantes de 25(OH) vitamina D mayores a 30 ng/ml.

### Intervención farmacológica: posiciones de ACR, ASBMR, IOF-ECTS

En los últimos años diversas sociedades científicas han desarrollado guías y algoritmos de tratamientos para la OIG, teniendo como principal patrón de intervención los valores de DMO, el tiempo de tratamiento y las dosis de GC utilizadas.

Las guías del ACR del 2001 indicaban el comienzo del tratamiento específico para osteoporosis según T-score menor de -1, sin considerar la edad del paciente, o

la presencia o ausencia de menopausia en mujeres<sup>14</sup>. Las guías del *Royal College of Physicians of London* de 2002 recomendaban la medición de DMO por DXA en aquellos pacientes tratados con GC durante tres meses o más, utilizando un *T-score* menor de -1,5 como umbral para el tratamiento<sup>15</sup>. En nuestro país, el Consenso de Osteoporosis 2007 de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (SAO-AAOMM), recomendaba comenzar tratamiento con valores de *T-score* <-1, sugiriendo como dosis mínimas de GC, prednisona de 5 mg/día o equivalente en pacientes tratados por más de tres meses<sup>16</sup>.

La reconsideración de la fractura por fragilidad y el riesgo de fractura a 10 años como paradigmas del tratamiento de la osteoporosis en general, desplazando a la DMO como criterio principal de intervención, obligaron a una revisión de las guías para tratamiento de OIG en la población joven, adulta o añosa que recibe GC.

En 2010, el ACR publicó las nuevas propuestas sobre intervención en OIG<sup>7</sup>. En estas guías se tienen en cuenta etapas de la vida en ambos sexos, dosis de GC y tiempo de exposición a ellos y presencia de fracturas o riesgo potencial de presentar fractura osteoporótica a 10 años. Se jerarquiza la presencia de fracturas por fragilidad en mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años para el inicio del tratamiento. Para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años la recomendación del tratamiento depende del riesgo de fractura potencial a 10 años evaluado por FRAX<sup>7</sup>. Por este método se clasifica al paciente en bajo, moderado o alto riesgo de fractura según presente un riesgo <10%, entre el 10 y 20%, o >20%. Quienes no deseen evaluar o no dispongan de la herramienta FRAX, la estimación se realiza de acuerdo con factores de riesgo.

La ASBMR efectúa una revisión crítica de las guías ACR 2010 sobre OIG y publica sus conclusiones en 2011 (ASBMR-PPC [*Professional Practice Committee*])<sup>8</sup>. Esta revisión surgió a partir de situaciones especiales de la práctica clínica no tenidas en cuenta en la guía previa. En muchos pacientes no estaba claro cuándo indicar la prevención o el tratamiento en la OIG. A diferencia de la propuesta de la ACR, sugiere comenzar tratamiento en pacientes jóvenes que no presenten fractura/s por fragilidad teniendo en cuenta los cambios en la DMO de los pacientes. En cuanto a la indicación de tratamiento con bifosfonatos, teriparatida o denosumab en mujeres fértiles, por ser categoría C según la FDA, toma en consideración cada caso particular.

Posteriormente fueron publicadas las guías IOF-ECTS 2012 para OIG<sup>9</sup>. Estas guías fueron diseñadas para

la población de ambos sexos, de 18 años o más que reciban cualquier dosis de GC por tiempo prolongado (como mínimo por tres meses consecutivos). Esta guía recomienda comenzar tratamiento en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años que presenten fractura por fragilidad, aunque no considera qué hacer con aquellos pacientes con baja masa ósea sin fracturas por fragilidad. Por otro lado, en las pacientes posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años recomiendan estratificarlos según el riesgo de fractura que presente el paciente previo a la indicación del tratamiento.

La guía argentina 2012 para osteoporosis (SAO-AAOMM) recomienda iniciar tratamiento en pacientes tratados con prednisona o equivalente por más de tres meses en dosis mayores de 7,5 mg/día<sup>12</sup>.

Con el propósito de sintetizar un algoritmo en la toma de decisiones sobre prevención y tratamiento en OIG, se detallan en una tabla comparativa las últimas tres guías, dividiendo a los pacientes en mujeres premenopáusicas que deseen o no embarazo y hombres menores de 50 años (Tabla 2 A y B) y en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más (Tabla 3).

### Tratamiento de OIG en mujeres premenopáusicas que no desean embarazo y hombres ≤50 años (Tabla 2A)

En caso de *presencia de fractura por fragilidad* tanto las guías ACR 2010, ASBMR-PPC 2011 como IOF-ECTS 2012 indican comenzar con el tratamiento y aconsejan diferentes estrategias terapéuticas en relación con el tiempo de exposición a GC, sea éste mayor o menor de 3 meses (ACR-ASBMR PP). En relación con el tipo de tratamiento por implementar, la guía 2010 del ACR contempla la dosis y el tiempo de tratamiento con GC para tratar con zoletronato, mientras que los consensos de ACR y ASBMR incorporan la teriparatida como tratamiento posible en pacientes con tratamientos prolongados de GC. Por otro lado, IOF-ECTS considera los tratamientos habituales sin especificaciones de fármacos.

*En ausencia de fractura por fragilidad*, los expertos de ACR 2010 y IOF-ECTS 2012 consideran que no hay datos suficientes en la literatura para aconsejar el tratamiento específico, aun en presencia de DMO baja. Por el contrario, la ASBMR-PPC 2011 recomienda el tratamiento en pacientes jóvenes con *Z-score* menor de -2, o cuando estos presenten una disminución importante en la DMO relacionada con los GC y que aún continúen con estos tratamientos.

## Tratamiento de OIG en mujeres premenopáusicas que desean embarazo (Tabla 2B)

En ausencia de fractura por fragilidad, las indicaciones de las tres entidades son similares a las dadas para las pacientes que no desean embarazo y a los varones menores de 50 años.

En mujeres con presencia de fractura por fragilidad y tratadas con GC por menos de 3 meses, las guías ACR 2010 no tienen consenso para indicar tratamiento específico. Por el contrario, recomiendan tratamiento específico en pacientes tratados con  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona o equivalente por más de 3 meses. Los expertos de la ASBMR-PPC 2011 manifiestan que hay pocos datos en la literatura para recomendar el tratamiento en pacientes tratados con GC por menos de tres meses, mientras que en pacientes tratados con GC por más de 3 meses sugieren drogas de vida media corta como teriparatida o denosumab en reemplazo de los bifosfonatos. Estos últimos permanecen por largo tiempo en el hueso y se comprobó su paso placentario durante el embarazo, luego de discontinuada su administración. Las guías IOF-ECTS 2012 consideran el tratamiento en mujeres premenopáusicas que presentan fractura por fragilidad.

Independientemente del tratamiento elegido, se recomienda anticoncepción en toda mujer de edad fértil.

## Tratamiento de OIG en pacientes mujeres posmenopáusicas y hombres $\geq 50$ años

Las guías ACR 2010 y ASBMR-PPC 2011 estratifican a los pacientes en bajo, mediano y alto riesgo de padecer fracturas a 10 años, de acuerdo con la clasificación realizada mediante el FRAX. Las diferencias entre ambos consensos se puntualiza en la población de bajo riesgo de padecer fracturas: el ACR recomienda tratamiento en pacientes tratados con dosis  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona o equivalente, mientras que el ASBMR-PPC 2011 sugiere monitorizar el descenso de la DMO en pacientes que reciben  $\leq 7,5$  mg/día de prednisona o equivalente y actuar en consecuencia. En los pacientes con moderado y alto riesgo, los expertos del ASBMR-PPC 2011 aconsejan el tratamiento, sin considerar la dosis de GC a diferencia de ACR 2010 (Tabla 3).

Por su parte, el consenso IOF-ECTS 2012 estratifica a estos pacientes en dos grandes grupos en función de la

A. Mujeres que no desean embarazo y hombres <50 años			
Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
		Prednisona $\leq 3$ meses	Prednisona >3 meses
ACR 2010	Evidencia limitada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona <math>\geq 5</math> mg/día: alendronato o risedronato.</li> <li>• Prednisona <math>\geq 7,5</math> mg/día: zoledronato</li> </ul>	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-score -2, o</li> <li>• hay una disminución importante en la DMO relacionada con la terapia con GC.</li> </ul>	alendronato, risedronato o zoledronato	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada Juicio clínico	Considerar tratamiento	
B. Mujeres que desean embarazo			
Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
		Prednisona $\leq 3$ meses	Prednisona >3 meses
ACR 2010	Evidencia limitada	Sin consenso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona &lt;7,5 mg/día: No hay consenso.</li> <li>• Prednisona <math>\geq 7,5</math> mg/día: alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida.</li> </ul>
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-score -2, o</li> <li>• hay una disminución importante en la DMO relacionada con la terapia con GC.</li> </ul>	Pocos datos para avalar el tratamiento	Hay preferencia por drogas de vida media corta en el hueso como teriparatida o denosumab en vez de bifosfonatos.
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada Juicio clínico	Considerar tratamiento	

ACR: American College of Rheumatology. ASBMR-PPC: American Society for Bone and Mineral Research-Professional Practice Committee; IOF-ECTS: International Osteoporosis Foundation- European Calcified Tissue Society.

**Tabla 2.** Mujeres premenopáusicas y hombres <50 años tratados con GC orales.

ACR 2010	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona <math>\geq 7,5</math> mg/día: alendronato, risedronato o zoledronato.</li> <li>• Prednisona <math>&lt; 7,5</math> mg/día: no recomienda tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona <math>\geq 7,5</math> mg/día: alendronato, risedronato o zoledronato.</li> <li>• Prednisona <math>&lt; 7,5</math> mg/día: alendronato o risedronato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona <math>\geq 5</math> mg/día independiente del tiempo: alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida</li> <li>• Prednisona <math>&lt; 5</math> mg/día <math>\leq 1</math> mes: alendronato, risedronato, o zoledronato</li> </ul>
ASBMR-PPC 2011	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona <math>\geq 7,5</math> mg/día: alendronato, risedronato, zoledronato.</li> <li>• Prednisona <math>&lt; 7,5</math> mg/día: monitorizar descenso en la DMO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier dosis de GC alendronato, risedronato, zoledronato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier dosis de GC alendronato, risedronato, zoledronato, teriparatida</li> </ul>
IOF-ECTS 2012	Sin fractura previa	Con fractura previa	
	Considerar otros factores: Si <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>&lt; 70</math> años o</li> <li>• prednisolona <math>&lt; 7,5</math> mg/día</li> </ul> Evaluar FRAX y DMO Considerar tratamiento con valores superiores al umbral	0 <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq 70</math> años o</li> <li>• prednisolona <math>\geq 7,5</math> mg/día</li> </ul>	<b>Considerar tratamiento</b>

**Tabla 3.** Mujeres posmenopáusicas y hombres  $> 50$  años tratados con GC orales.

presencia o ausencia de fractura por fragilidad, pero tiene en cuenta otros factores como la edad del paciente y la dosis de prednisolona o equivalente indicada (Tabla 3).

**Duración del tratamiento.** Los pocos trabajos efectuados para evaluar la eficacia de la prevención y el tratamiento de OIG no superan los 3 años. Por tal motivo, el ASBMR-PPC 2011 recomienda el comienzo con bifosfonatos seguido de teriparatida, o el comienzo con teriparatida seguido de bifosfonatos según cada caso particular<sup>8</sup>.

**Casos especiales.** En aquellos pacientes que requieren altas dosis de glucocorticoides intravenosos (IV), como “pulsos” de metilprednisolona, la propuesta de la ASBMR en estas situaciones es recomendar un tratamiento específico y no esperar 3 meses de tratamiento esteroideo, como lo recomiendan las guías ACR 2010. Generalmente estas situaciones se acompañan de períodos de inmovilidad prolongada, utilización de otros inmunosupresores en el caso de enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sumados a la acción misma de las citoquinas inflamatorias de algunas de estas entidades sobre el hueso. Debido a que la OIG está caracterizada por una rápida pérdida de masa ósea muy incrementada en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento con GC, se sugiere considerar el tratamiento para osteoporosis a la brevedad<sup>8</sup>.

**Tratamiento de la OIG, estudios realizados, aprobación de organismos regulatorios.** Los estudios destinados a evaluar la eficacia de drogas para el tratamiento de la OIG son escasos. La disminución del riesgo de fracturas son objetivos secundarios de estas investigaciones (insufi-

ciente número de pacientes y conclusiones realizadas con suma de casos de distintos trabajos [risedronato]), las cuales están dirigidas a observar los incrementos de la DMO y el movimiento de marcadores del remodelado óseo; sin embargo, las conclusiones extrapoladas de distintos trabajos son de utilidad clínica.

Los fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la OIG en pacientes medicados con prednisona  $\geq 7,5$  mg/día son etidronato, alendronato, risedronato, zoledronato (5 mg IV una vez al año) y teriparatida (20  $\mu$ g/día SC durante dos años)<sup>17</sup>. La Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó alendronato, risedronato, zoledronato y teriparatida para el tratamiento de la OIG<sup>18</sup>.

### Eficacia de diferentes fármacos en la prevención y tratamiento de la OIG

**Alendronato.** En estudios de investigación farmacológica se demostró que el alendronato aumenta la DMO en columna lumbar en pacientes con OIG hasta un 3,9% comparado con el grupo placebo<sup>19,20</sup>. Como objetivo secundario se comprobó disminución de riesgo de fracturas vertebrales.

**Risedronato.** El tratamiento con 5 mg/día de risedronato aumenta significativamente la DMO y disminuye el riesgo de fractura vertebral en pacientes tratados con GC<sup>21</sup>. Este hecho también ha sido demostrado en hombres, al encontrarse un aumento de la DMO en columna lumbar del 4,8% y del 2,1% en cuello femoral, con una

disminución del 82% en la incidencia de fracturas vertebrales<sup>22</sup>. Se debe considerar que estos trabajos tenían como objetivo principal de estudio evaluar la DMO y como secundario el riesgo de fracturas.

**Zoledronato.** El zoledronato es recomendado por las guías ACR 2010 en la prevención y tratamiento de la OIG para pacientes adultos mayores con riesgo moderado de fractura o cuando la dosis de GC es  $\geq 7,5$  mg/día en este grupo de pacientes. Pero también hay otras situaciones en las cuales podría indicarse zoledronato como son aquellos pacientes jóvenes con importante intolerancia digestiva (ASBMR-PPC 2011). Demostrado en varios trabajos, el zoledronato en dosis de 5 mg/año fue superior al risedronato (en dosis de 5 mg/día) para aumentar la DMO en columna lumbar en pacientes con OIG<sup>23,24</sup>. Este hecho también fue demostrado en pacientes de sexo masculino con OIG<sup>25</sup>.

**Ibandronato.** El tratamiento con ibandronato de administración oral y mensual fue eficaz en el incremento de la DMO lumbar y femoral al año de tratamiento, en mujeres posmenopáusicas con problemas reumáticos que recibían corticoides<sup>26</sup>.

**Bifosfonatos en mujeres de edad fértil.** A pesar de encontrarse diferencias entre ellos, los bifosfonatos presentan una vida media larga aun después de interrumpido su consumo, y atraviesan la placenta materna. Si bien hay pocos datos publicados, por razones obvias, un pequeño estudio de 58 pacientes que fueron tratadas con bifosfonatos antes o durante el embarazo no presentaron efectos adversos en los neonatos<sup>27</sup>. En modelos animales, la utilización de altas dosis de bifosfonatos produjo alteraciones en el crecimiento y retraso en el desarrollo. Por estas razones es que la indicación de bifosfonatos en mujeres jóvenes debe restringirse a casos puntuales en los cuales se presente evidencia de fractura por fragilidad (recomendación de las guías IOF-ECTS 2012 y ACR 2010) o cuando se detecta un descenso en la DMO en densitometrías sucesivas o la presencia de un *Z-score* menor de -2 (ASBMR-PPC 2011)<sup>8</sup>.

**Teriparatida.** Está demostrado que la teriparatida es más eficaz que el alendronato para aumentar la DMO en mujeres con OIG, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, y en hombres<sup>28</sup>. Cuando se comparó teriparatida vs. alendronato en pacientes con OIG, el grupo tratado con teriparatida presentó un aumento del 11% para columna lumbar, del 5,2% para cadera total y del 6,3% para cuello femoral, comparado con un incremento del 5,3%, 2,7% y del 3,4% en el grupo con alendronato para cada sitio, respectivamente<sup>29</sup>. En cuanto a nuevas fracturas, según Saag

y cols. los pacientes tratados con teriparatida presentaron menor número de nuevas fracturas vertebrales que el grupo que recibió alendronato, siendo la incidencia de fracturas no vertebrales similar en ambos grupos<sup>30</sup>. Glüer y cols. compararon teriparatida administrada por 18 meses vs. risedronato en hombres con diagnóstico de OIG mediante realización de DXA, QCT (tomografía computarizada cuantitativa) y HR-QCT (tomografía computarizada cuantitativa de alta resolución). Si bien ambos tratamientos aumentaron la DMO trabecular y mejoraron la microarquitectura ósea y la fuerza ósea vertebral, el grupo tratado con teriparatida presentó un aumento estadísticamente significativo en todas las variables comparado con risedronato<sup>31</sup>. La administración de teriparatida en pacientes con osteoporosis y uso de GC durante 18 meses produjo una disminución del 88% del índice de fracturas entre los 24 y 30 meses luego de terminado el tratamiento con teriparatida y una disminución del 94% entre los 30 y 36 meses posteriores, en un análisis *post hoc*<sup>32</sup>.

El hecho de que aumente la DMO en mujeres premenopáusicas y que tenga una vida media corta, hace que la teriparatida sea una buena opción para aquellas mujeres en edad fértil que se encuentran medicadas con corticoides y planifican un embarazo.

**Terapia hormonal.** La terapia hormonal es una recomendación de las guías ACR 2001 para pacientes con OIG. En las nuevas guías y consensos no se explicita, a pesar del hipogonadismo inducido por los GC que se suele observar en población joven de ambos sexos. Esta posibilidad de terapia de reemplazo hormonal debe considerarse en la población fértil de ambos sexos que tenga hipogonadismo y no presente fracturas óseas, si no tiene contraindicaciones por la enfermedad de base. El estudio WHI demostró que las pacientes posmenopáusicas tratadas con terapia hormonal presentaron mayor riesgo de enfermedad cardíaca, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar más allá del aumento de la DMO. Por ello es que no se lo recomienda en esta etapa de la vida en pacientes con OIG<sup>33</sup>.

**Denosumab.** El denosumab aún no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la OIG. Está demostrado en ratones que presentaron pérdida de masa ósea inducida por GC que la administración de denosumab previene la pérdida de masa ósea y la fuerza ósea<sup>34</sup>. Hay pocos trabajos publicados sobre el efecto de denosumab en pacientes con OIG. Uno de ellos se realizó en pacientes con AR tratados con GC; el objetivo fue evaluar la masa ósea y los marcadores de remodelado. La administración de denosumab incrementó la DMO y disminuyó el remo-

Fármaco	DMO columna	DMO cadera	Fractura vertebral	Fractura no vertebral
Alendronato	A	A	B <sup>c</sup>	nae
Etidronato	A	A	A <sup>c</sup>	nae
Risedronato	A	A	A <sup>c</sup>	nae
Ácido zoledrónico	A <sup>a</sup>	A <sup>a</sup>	nae	nae
Teriparatida	A <sup>a</sup>	A <sup>a</sup>	A <sup>a,c</sup>	nae
Alfacalcidol	A	A <sup>b</sup>	nae	nae
Calcitriol	A	A <sup>b</sup>	nae	nae

nae: no adecuadamente evaluado; <sup>a</sup> estudio comparador; <sup>b</sup> datos inconsistentes; <sup>c</sup> no como objetivo primario.

**Tabla 4.** Grados de evidencia para las intervenciones farmacológicas utilizadas en el manejo de la OIG\*\* (adaptado de ref. 15).

delado óseo<sup>35</sup>. Al igual que teriparatida, por su vida media corta, esta nueva droga sería útil para mujeres en edad fértil que se encuentran medicadas con corticoides y plifican un embarazo (ASBMR-PPC 2011)<sup>8</sup>.

En la Tabla 4 se detallan los grados de evidencia para las diferentes intervenciones farmacológicas en el manejo de la OIG. Como puede observarse, los bifosfonatos y teriparatida presentan buena evidencia en lo concerniente al aumento de DMO tanto en columna como en cadera.

### Seguimiento de los pacientes en tratamiento por OIG<sup>7</sup>

Para el seguimiento de los pacientes tratados con GC se recomienda: (grado de evidencia C)

- Evaluar la adherencia en el tratamiento indicado, la ingesta de calcio y vitamina D en cada visita, así como también adherencia en la realización de ejercicios.
- Realización de DMO por DXA al inicio del tratamiento y luego a intervalos regulares para monitorizar si se produce un descenso en la densidad mineral ósea.
- Registrar y evaluar anualmente la altura de los pacientes.
- Evaluar por Rx o DXA si se sospecha fractura vertebral.
- Monitorizar los niveles de marcadores óseos de formación y resorción ósea como fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o PINP (pro péptido N-terminal del procolágeno tipo I), C-telopéptidos y N-telopéptidos cada 6 meses en pacientes tratados con teriparatida.

### Conclusiones y comentarios

La OIG es un tipo de osteoporosis de rápida instalación, grave, con presencia de fracturas vertebrales u otras, que acarrea serios problemas de morbimortalidad a una población vulnerada por otra enfermedad. En la última década, las sociedades científicas internacionales aproximan algoritmos de diagnóstico y tratamiento. Las primeras guías sugerían comenzar el tratamiento teniendo en cuenta los resultados de la densitometría; actualmente hay un cambio de paradigma: se considera la fractura por fragilidad como patrón para iniciar la prevención o tratamiento específico para osteoporosis.

Los aspectos más destacados de los consensos revisados se centran en la presencia de una fractura por fragilidad para definir el tratamiento de la OIG en esta población joven y el riesgo de fracturas a 10 años en la población adulta mayor, valorada por FRAX o factores predisponentes.

A nuestro criterio, el consenso que presenta una visión más integral sobre el impacto de los GC en la masa ósea es ASBMR-PPC 2011, revisión complementaria de ACR 2010, que tiene en cuenta en forma más amplia diferentes aspectos en pacientes tratados con GC, tales como la consideración sobre tratamiento en situaciones particulares como pacientes que reciben “pulsos” de metilprednisolona; la monitorización de la DMO para evaluar su descenso y a partir de ello considerar el tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura, y la indicación de tratamiento en pacientes con mediano o alto riesgo de fractura independientemente de la dosis de GC utilizada.

Esta revisión tiene como objetivos orientar al médico tratante en la prevención primaria o secundaria de la osteoporosis por GC y alentarle a iniciar tratamiento con el respaldo de expertos porque las fracturas complican a un paciente ya enfermo. Como se desprende del texto, queda mucho por aprender, hacen falta estudios y más

\*\*Grado de evidencias: A: basado en categoría de evidencia I (la evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados); B: basado en categoría de evidencia II (proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar o de estudios de cohortes); C: basado en categoría de evidencia III (proviene de estudios descriptivos no experimentales, como estudios de casos y controles); D: basado en categoría de evidencia IV (opiniones de comités de expertos o estudios de series de casos).

observaciones clínicas para consensuar indicaciones en la población joven, en mujeres en etapa fértil y en aquellos que reciben por poco tiempo altas dosis IV de glucocorticoides. Sin embargo, hacemos nuestras las palabras de P. Sambrook cuando manifiesta que “Nunca es tarde la intervención, ni tan temprana” en pacientes con OIG.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: marzo de 2013. Aceptado: abril de 2013)

## Bibliografía

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
2. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309:265-8.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
4. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
5. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16:2168-74.
6. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, et al. Effect of inhaled glucocorticoids and beta (2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. *Calcif Tissue Int* 2010; 87:137-43.
7. 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* 2010; 62:1515-26.
8. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1989-96.
9. 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.
10. 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(3):212-9.
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):809-16.
12. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
13. Pozzo MJ. Vitamina D. Acciones no clásicas. *Actual Osteol* 2005; 1:28-33.
14. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-503.
15. Working group in collaboration with The Royal College of Physicians, The Bone and Tooth Society of Great Britain, and The National Osteoporosis Society. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002.
16. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. Consenso SAO-AAOMM. *Actual Osteol* 2007; 3:120-35.
17. U S Food and Drug Administration. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Acceso: marzo 2013.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar). Acceso: marzo 2013.
19. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
20. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.

21. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
22. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:242-7.
23. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1253-63.
24. 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.
25. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012; 50:289-95.
26. Hakala M, Kröger H, Valleala H, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:260-6.
27. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M, Doria A. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: can they be used in women of childbearing age? *Autoimmun Rev* 2010; 9:547-52.
28. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatida versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20:2095-104.
29. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3346-55.
30. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
31. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatida and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013. doi: 10.1002/jbmr.1870.
32. Karras D, Stoykov I, Lems WF, et al. Effectiveness of teriparatida in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol* 2012; 39:600-9.
33. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
34. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M, Skalicky M, Schüler C, Stolina M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1427-37.
35. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. 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.