

Maldonado G¹, Messina O², Moreno M³, Ríos C⁴

1 Universidad de Especialidades Espíritu Santo - Samborondón (Ecuador)

2 Hospital Cosme Argerich - Buenos Aires (Argentina)

3 Hospital Luis Vernaza. Guayaquil (Ecuador)

4 Centro de Reumatología y Rehabilitación - Guayaquil (Ecuador)

Osteoporosis en enfermedades reumáticas e inducidas por glucocorticoides

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000100007>

Correspondencia: Génesis Maldonado Vélez - Universidad de Especialidades Espíritu Santo km 2.5 - Vía la Puntilla - Samborondón (Ecuador)

Correo electrónico: genesismaldonadovelez92@gmail.com

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura del hueso y aumento del riesgo de fractura. Se ha demostrado que depende de procesos fisiológicos y secundarios a otras patologías como son las enfermedades reumáticas, e incluso asociado al uso de glucocorticoides siendo esta la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos, y que a su vez representa una problemática de gran magnitud en la actualidad. Debido a esto, se presenta esta revisión con el fin de recalcar la importancia clínica de la osteoporosis en las enfermedades reumáticas e inducidas por glucocorticoides.

Palabras clave: *osteoporosis, enfermedades reumáticas, glucocorticoides.*

Osteoporosis in rheumatic diseases and glucocorticoid induced

Summary

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mineral density, changes in bone microarchitecture and increased risk of fracture. It has been shown that depends on physiological processes and secondary to other pathologies and associated with the use of glucocorticoids, the latest being the most common cause of osteoporosis associated to drugs, this may be represent a great magnitude public health issue. This review is presented in order to emphasize the clinical importance of osteoporosis in rheumatic diseases and glucocorticoid-induced osteoporosis.

Key words: *osteoporosis, rheumatic diseases, glucocorticoids.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura del hueso y aumento del riesgo de fractura. Es de origen multifactorial, participando en su etiología factores genéticos y ambientales.

Se clasifica como primaria cuando depende de procesos fisiológicos, como es el caso de la menopausia y envejecimiento normal, y secundaria cuando está condicionada por otras patologías o en relación a medicamentos, como es el caso de las osteoporosis secundarias a enfermedades reumáticas y la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG).

El amplio uso de los glucocorticoides en la actualidad ha provocado que la OIG sea la causa más frecuente de osteoporosis inducida por fármacos, constituyendo así un problema de gran magnitud a nivel mundial. Se ha estimado que aproximadamente el 0,5% de la población general y el 1,7% de las mujeres mayores de 55 años reciben glucocorticoides orales y, a pesar de que existen métodos diagnósticos y medidas adecuadas para prevenir la OIG, menos del 14% recibe algún tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea debido a los glucocorticoides¹⁻³.

En pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la espondilitis anquilosante (EA), la polimialgia reumática, y las vasculitis, entre otras, la osteoporosis es una comorbilidad

asociada. Esto puede ser debido al uso de glucocorticoides por largos periodos de tiempo como parte de la terapia habitual de estas patologías, o también puede estar asociado a la actividad inflamatoria de la enfermedad y su impacto sobre el hueso; en cualquier caso, estos pacientes son más propensos a sufrir fracturas por fragilidad, lo que conlleva una disminución de la calidad de vida^{3,4}.

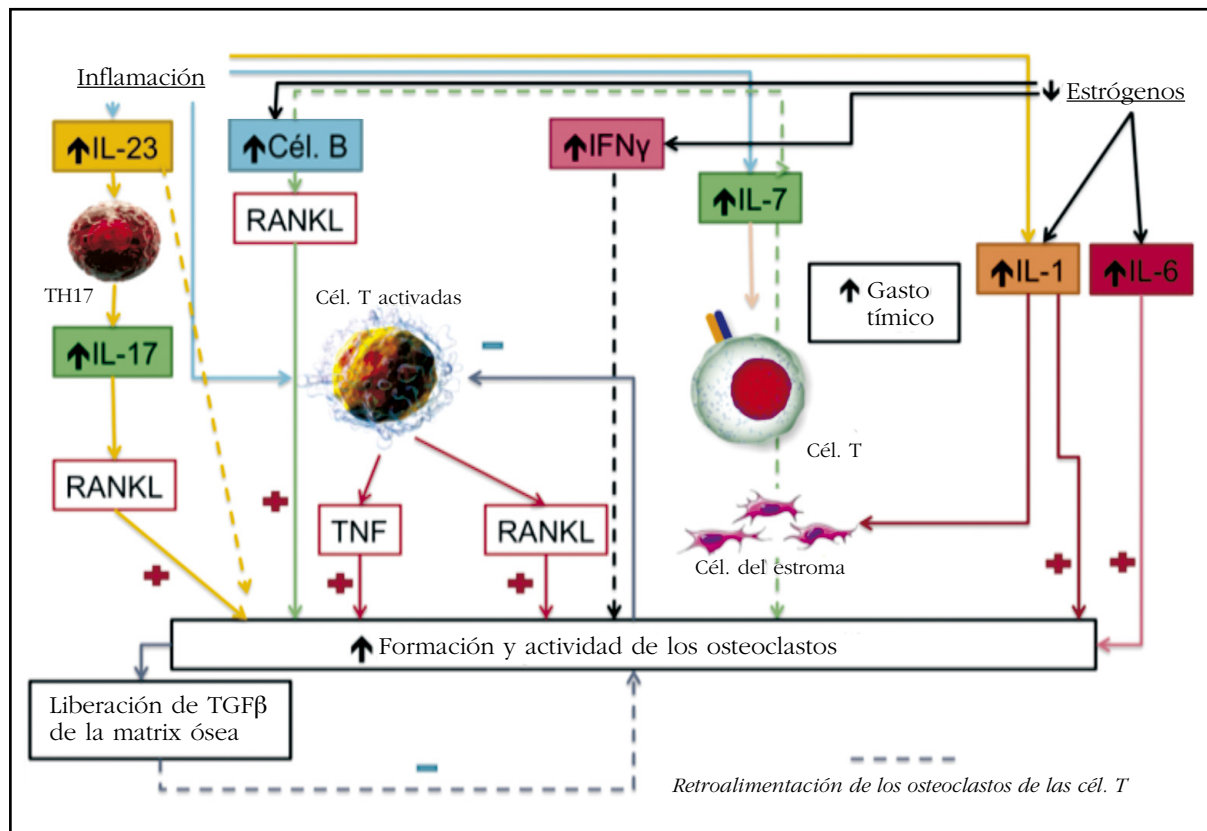
La relevancia clínica de la osteoporosis en las enfermedades reumáticas está subestimada. Los estudios han demostrado que los pacientes con AR que reciben glucocorticoides orales, y que se sometieron a una densitometría ósea de control, presentaron osteopenia/osteoporosis en un 23% de los casos, y de ellos el 42% recibió al menos un medicamento para reducir la pérdida de hueso³.

Esto demuestra una apreciación insuficiente del problema clínico y una falta de consenso sobre la detección y el tratamiento de osteoporosis en las enfermedades reumáticas.

Efectos de la inflamación en el recambio óseo

Los determinantes de la inflamación sobre el hueso son las citoquinas proinflamatorias. Así, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleuquinas (IL) 1 y 6 (IL-1 e IL-6) favorecen la resorción ósea, al promover directa o indirectamente la osteoclastogénesis. La IL-17 aumenta la expresión del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK-L), que a su vez es parte fundamental del proceso de resorción ósea (Figura 1).

Figura 1. Regulación y formación de los osteoclastos



El TNF actúa en las vías de señalización proinflamatorias dentro de las articulaciones, influyendo en el recambio óseo, al mismo tiempo que parece estar involucrado en el desarrollo de erosiones óseas y la progresión de la osteoporosis. Además, se ha demostrado que el TNF promueve la formación de células preosteoclasticas que expresan el receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK), promueve la sobreexpresión de RANK-L respecto de la osteoprotegerina (OPG) e inhibe la maduración y función de los osteoblastos, debido a que aumenta la expresión de los fibroblastos sinoviales⁵.

La relación entre las citoquinas proinflamatorias y la resorción está bien establecida; sin embargo, no existe evidencia suficiente acerca de la relación entre las citoquinas y la formación de hueso. Se conoce que las IL-4, IL-12, IL-8 y el interferón promueven la formación ósea debido al aumento de la relación OPG/RANKL, inhibiendo así la osteoclastogénesis⁶.

Por otro lado, el osteoblasto produce citoquinas; en su estado inmaduro promueve la formación de RANK-L y en su estado maduro la producción de OPG, dejando en evidencia que el proceso de maduración de los osteoblastos es fundamental para equilibrar la relación entre el proceso inflamatorio y la masa ósea⁶.

Rifas y Weitzmann descubrieron una citoquina y la llamaron factor de secreción osteoclastogénica activador de células T (SOFAT), y demostraron que induce la producción osteoblástica de IL-6 y la formación de osteoclastos en ausencia de osteoblastos o RANKL, y que es insensible a los efectos de la OPG; esto demuestra que SOFAT es un potente inductor de la producción de IL-6, jugando un papel fundamental en la respuesta inflamatoria local, y puede exacerbar indirectamente la destrucción ósea en la artritis reumatoide mediante múltiples procesos mediados por la IL-6⁷.

Los procesos inflamatorios agudos y crónicos en las enfermedades reumáticas generan daño óseo debido a que la inflamación incrementa el número y la actividad de los osteoclastos y, al mismo tiempo, la activación de las células T. Durante procesos infecciosos aumenta la producción de RANKL, que, a su vez, estimula la osteoclastogénesis. Se ha demostrado que la aplicación de OPG puede revertir este efecto en patologías como la AR y la periodontitis⁸.

Osteoporosis en enfermedades reumáticas específicas

Se conoce que los sujetos con antecedentes de enfermedades autoinmunes crónicas tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis por diferentes causas, como pueden ser alteraciones específicas que inciden en el metabolismo óseo, con inducción de pérdida y en ocasiones por inhibición de formación, o por cumplir factores de riesgo clásicos, como son: sexo (predominio en mujeres), poca actividad física, enfermedad de base, tabaquismo, bajo índice de masa corporal (IMC), déficit de vitamina D, etc. (Tabla 1).

El Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura Osteoporótica (ARF) ha sugerido clasificar los factores de riesgo de la siguiente manera⁹:

- **Claves:** edad superior a los 70 años, antecedentes de fractura previa por fragilidad (vertebral o de cadera), ingesta de glucocorticoides (7,5 mg/día durante 3 meses o más) y DMO (T-score \leq 3).

- **Importantes:** antecedentes maternos de fractura de cadera, IMC \leq 20, caídas frecuentes en personas de edad avanzada, mediciones bajas en actividad y función física.

- **Moderados:** niveles de 25(OH)-vitamina D \leq 30 ng/dl, algunos factores nocivos relacionados con el estilo de vida (tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol, sedentarismo o consumo excesivo de café).

Artritis Reumatoide (AR)

La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune de origen desconocido que es más frecuente en mujeres jóvenes, entre la tercera y quinta décadas de la vida⁴. Es una enfermedad deformante e invalidante que afecta directamente la articulación provocando, erosiones óseas, que terminan por lesionar la articulación y como resultado se produce deformidad articular.

La osteoporosis es una complicación habitual de la AR, y se clasifica de la siguiente manera¹⁰:

- **Juxtaarticular:** temprana y secundaria a factores locales.

- **Generalizada:** tardía y de origen multicausal (reposo, drogas, actividad de la enfermedad, grado de alteración funcional y deterioro de la masa muscular).

La frecuencia de osteoporosis en la AR es variable; un estudio realizado por Sinigaglia y cols. reportó una incidencia de osteoporosis del 10-56% en pacientes con AR³. Forblad agregó que este rango dependerá de la población estudiada, y recalzó la importancia del daño articular en la AR y la osteoporosis generalizada¹¹.

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de sufrir fracturas en comparación con la población general. Un estudio retrospectivo con 30.262 pacientes demostró que tienen mayor riesgo de fractura de cadera (RR=2,0) y de columna (RR=2,4) vs. el grupo control, y el riesgo aumentó debido al uso prolongado de corticoides (RR=3,4)¹².

El alto riesgo de fractura en pacientes con AR también se ha asociado a factores específicos de la enfermedad¹³ (Tabla 2).

El uso de corticoides es un predictor independiente de la disminución de masa ósea a nivel lumbar y femoral. Un régimen de esteroides a dosis bajas (5 mg de prednisona) se asocia con un aumento del 50% en el riesgo de osteoporosis¹⁴. Esto demuestra que el tratamiento con corticoides orales de más de 5 mg de prednisona es capaz de reducir la masa ósea con un rápido aumento en el riesgo de fractura durante el período de tratamiento^{15,16}. Teniendo en cuenta este factor de riesgo el comité del *American College of Rheumatology* (ACR) recomienda el cribado de osteoporosis mediante la DMO e instaurar tratamiento en pacientes con valores de T-score \leq 1,0, de preferencia

con bifosfonatos y suplementos de calcio y vitamina D. Se debe monitorizar a estos pacientes anualmente y el tratamiento debe continuar mientras recibe glucocorticoides¹⁷.

Estudios longitudinales y transversales han demostrado que los fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs), como el metrotexate, no tienen efectos adversos sobre la masa ósea¹⁸. La terapia con anti-TNF (infiximab) ha demostrado efectos positivos frente a la masa ósea¹⁹; se cree que el efecto protector óseo no solo se debe a la disminución de la actividad de la enfermedad, sino también al papel que juega la citoquina TNF en la osteoclastogénesis^{20,21}. En cuanto al tocilizumab (inhibidor de la IL-6), su papel es fundamental, ya que la IL-6 interviene en el proceso inflamatorio y osteoclastogénico¹³.

El estudio CAMERA II, analizó a pacientes con AR temprana que estaban bajo un tratamiento con metrotexate y 10 mg de prednisona y se les añadió 500 mg de calcio, 400 UI de vitamina D y alendronato/risendronato durante dos años; mediante DMO se demostró un aumento de masa ósea en columna lumbar del 2,6% durante el primer año de tratamiento profiláctico sin importar el uso de glucocorticoides, demostrando que la adición de 10 mg de prednisona diarios en un tratamiento basado en metrotexate no conduce a la pérdida ósea en los pacientes con AR temprana²².

Es evidente que la calidad de vida de estos pacientes se ve afectada. Un estudio realizado por Riggs y Melton demostró que una fractura de cadera tiene un rango de mortalidad del 10-20% en los 6 meses subsiguientes, el 50% de estos pacientes no podrán caminar sin ayuda de objetos externos como bastones, andadores, etc., y el 25% de ellos necesitarán ayuda domiciliar durante largos períodos²³.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmune de origen desconocido que se presenta con mayor frecuen-

Tabla 1. Perfil de alto riesgo de fractura (ARF). Grupo de Reumatología

Factores asociados a ARF
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad >70 años ✓ Fractura por fragilidad previa (síntomática o asintomática) ✓ DMO baja (T-score <3) ✓ Antecedente materno de fractura de cadera ✓ Toma de corticoides ≤7,5 mg/día durante más de 3 meses ✓ Bajo peso (IMC <19 kg/m²)
Situaciones especiales y comunes en pacientes reumatológicos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad inflamatoria crónica con actividad persistente ✓ Polimialgia reumática y/o arteritis de células gigantes ✓ Trasplante (distinguiendo entre el pre-trasplante y post-trasplante) ✓ Utilización frecuente de tratamientos que inducen osteoporosis
ARF en pacientes con enfermedades reumatológicas
<p>Osteoporosis inducida por glucocorticoides</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis diaria de corticoides superiores a 15 mg ✓ Tiempo de tratamiento superior al año <p>Artritis reumatoide:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mujer postmenopáusica (especialmente con más de 65 años) ✓ DMO similar al riesgo de osteoporosis postmenopáusica ✓ Tratada con corticoides a dosis superiores a 15 mg/día ✓ Índice de discapacidad alto ✓ Enfermedad extendida ✓ Poca actividad física <p>Espondilitis anquilosante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes con una enfermedad de más de 10 años de evolución ✓ Varón >30 años, tratado con corticoides ✓ Acusada pérdida de DMO en los primeros 5 años, con una enfermedad extendida ✓ Episodios de lumbalgia en los últimos 6 meses ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal asociada <p>Lupus eritematoso sistémico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mujer postmenopáusica, con una enfermedad de larga evolución ✓ Inicio después de los 30 años ✓ Poca expuesta al sol ✓ Utiliza filtros solares ✓ DMO baja en cadera <p>Esclerosis sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad >50 años ✓ Mujer ✓ Menopausia precoz ✓ Índice de masa corporal <25 ✓ Uso de corticoides sistémicos <p>Polimialgia reumática/arteritis de células gigantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad >60 años ✓ Limitación funcional (poca actividad física) ✓ Uso de corticoides sistémicos (dosis acumulada elevada) ✓ Disminución de la fuerza ✓ DMO reducida

cia en mujeres jóvenes⁴. La osteoporosis es también una enfermedad asociada, y probablemente causada por los tratamientos que generan un efecto negativo sobre el hueso o por disfunción ovárica inducida por algunos inmunosupresores²⁴.

La pérdida de masa ósea en LES podría ser el resultado de varios mecanismos, aquellos que dependen de la propia enfermedad y los que están relacionados con el tratamiento (Tabla 3).

Tabla 2. Perfil de alto riesgo de fractura (ARF). Artritis Reumatoide

Muy relevantes
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad >70 años ✓ DMO baja (T-score <3) ✓ La existencia previa de al menos 2 fracturas vertebrales o fractura de cadera
Relevantes
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Más de 2-3 caídas al año ✓ Uso de corticoides orales a dosis de 7,5 mg/día durante al menos 3 meses ✓ IMC <19 kg/m ✓ Antecedentes familiares de fractura de cadera ✓ Consumo de tabaco >10 cigarrillos/día

Tabla 3. Posibles mecanismos de pérdida de masa ósea en el LES

Dependientes de la enfermedad	Dependientes del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Movilidad reducida ✓ Insuficiencia renal ✓ Factores endocrinos ✓ Amenorrea ✓ La menopausia prematura ✓ Bajos niveles plasmáticos de andrógenos ✓ Hiperprolactinemia ✓ Inducción de citoquinas de resorción ósea 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticoides a largo plazo ✓ Medicamentos inmunosupresores <ul style="list-style-type: none"> Azatioprina Ciclofosfamida Ciclosporina ✓ Anticoagulación crónica ✓ Falta de exposición solar

El mecanismo responsable de la pérdida de masa ósea en los pacientes con LES que reciben corticoides es el aumento marcado de resorción ósea y el déficit de maduración del osteoblasto, así como la mineralización ósea. La DMO comienza a descender a partir del tercer mes de uso de glucocorticoides y avanza rápidamente hasta los seis meses; a partir de este período, la curva desciende de forma gradual²⁵.

Un estudio realizado por Houssiau y cols. en mujeres pre-menopáusicas con diagnóstico definitivo de LES, demostró que los pacientes que no habían recibido corticoides tenían una DMO de cadera más baja en comparación con los controles sanos, lo que indica que la enfermedad por sí sola es un factor de pérdida de hueso²⁶.

Una revisión sistemática realizada por Wang y cols. demostró que los pacientes con LES tienen niveles inferiores de DMO que la población en general, y que no solo ocurre en un lugar específico, sino que existe pérdida de masa ósea en todos los lugares estudiados (cuello de fémur, columna lumbar y cadera). Además se demostró un incremento del riesgo de fractura (RR=1,97)²⁷.

Jacobs y cols., en un estudio prospectivo de 6 años de seguimiento en pacientes con LES, demostraron una asociación entre la pérdida de DMO en columna lumbar y el uso de corticoides a altas dosis. Además se demostró una pérdida de masa ósea con el uso de inmunosupresores y antimaláricos de base²⁸.

En cuanto a la asociación entre los niveles séricos inferiores de vitamina D en estos pacien-

tes y la pérdida de masa ósea, se cree que la deficiencia se debe a la exposición solar reducida por la fotosensibilidad de estos pacientes, además del uso de corticoides y la insuficiencia renal²⁹. El mecanismo por el cual estos pacientes tienen una menor absorción de calcio radica en una disminución de la transformación de 25(OH)-vitamina D a 1,25(OH)₂-vitamina D (calcitriol). Esta asociación ha sido demostrada en estudios transversales²⁹⁻³¹, de ahí la importancia de la determinación de los niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con LES.

Los pacientes con LES y compromiso neurológico (epilepsia, accidentes cerebrovasculares, etc.) comprenden el grupo de mayor riesgo de fracturas; esto es debido a que son más propensos a las caídas y a los efectos adversos de los antiepilépticos³².

Espondilitis Anquilosante (EA)

La EA forma parte del grupo de las espondiloartritis seronegativas (SpA), un grupo de trastornos articulares inflamatorios que incluye, además, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva. La EA es la forma típica de las SpA con síntomas relacionados con artritis, entesitis, sacroilitis, entre otros. La localización de la enfermedad primaria se cree que es la entesis, es decir, la zona en la que los tendones y los ligamentos se insertan en el hueso⁴.

El compromiso axial genera un impacto negativo óseo y aumenta el riesgo de fractura vertebral debido a la inflamación continua, que da como resultado una disminución de la masa ósea y la anquilosis progresiva, junto con la proliferación ósea³³.

La osteoporosis puede ocurrir debido a la inactividad física, la disminución de la movilidad de la columna relacionada con el dolor, la rigidez y la anquilosis, además de la participación subclínica de la enfermedad intestinal³⁴.

La prevalencia de la osteoporosis en la EA es de aproximadamente un 14-27% en columna vertebral y un 4-14% en cadera^{35,36}. Mediante la utilización de las definiciones visuales y morfométricas del tamaño vertebral, la prevalencia de fracturas en este grupo de pacientes es del 10-30%^{37,38}.

Prieto y cols. demostraron una fuerte asociación entre la EA y las fracturas vertebrales. Estos pacientes tienen 5 veces más riesgo de fractura en comparación con un grupo control; además, observaron que los primeros 2,5 años de evolu-

ción de la enfermedad son críticos debido a que el pico de riesgo de fractura aumenta, y se cree que es secundario al estado inflamatorio³³. Estos datos son similares a los expuestos por Van der Wijden y cols., lo que sugiere que las fracturas en la EA están asociadas a exacerbaciones de la enfermedad. Además, demostraron que las fracturas vertebrales fueron más frecuentes en hombres³⁹.

Es importante recalcar que este grupo de pacientes tiene un riesgo elevado de sufrir fracturas vertebrales; sin embargo, no tienen mayor riesgo de fracturas no-vertebrales.

Artritis Psoriásica (APs)

La APs también forma parte de las espondiloartropatías seronegativas. Los estudios sobre la afectación ósea en estos pacientes son escasos, probablemente porque la frecuencia de la enfermedad es menor que la de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico; sin embargo, se ha demostrado que existe una relación entre los marcadores inflamatorios (TNF, IL-6, interferón-gamma o IFN- γ) y la pérdida de masa ósea⁴⁰.

Keller y cols. demostró que el grupo de pacientes con APs severa tienen valores de pérdida de masa ósea inferiores a aquellos pacientes con APs leve-moderada, dejando en evidencia que el factor inflamatorio juega un papel fundamental en la resorción ósea⁴⁰.

Dreiherr y cols. analizaron 7.939 pacientes con psoriasis. La prevalencia de osteoporosis fue significativamente mayor frente al grupo control y más frecuente en mujeres. Sin embargo, se observó que en el grupo de hombres la osteoporosis fue el resultado de la enfermedad sistémica (APs), mientras que en las mujeres se demostró que era a causa de una deficiencia de estrógenos. Además se destacó que las mujeres son diagnosticadas antes que los hombres debido a que, por lo general, las mujeres son referidas a una evaluación ósea de manera rutinaria⁴¹.

Osteoartritis (OA)

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa que se presenta habitualmente por encima de los 45 años y cuyo origen es multifactorial, siendo la enfermedad articular más frecuente⁴.

La artrosis, junto con la osteoporosis, representan las dos etiologías que afectan la estructura ósea y articular en la población anciana y a su vez son la primera causa de deterioro de la calidad de vida⁴².

Yoshimura y cols. realizaron un estudio de seguimiento de 10 años en pacientes con artrosis lumbar y osteoporosis. La incidencia acumulada de artrosis lumbar en 10 años dentro del rango de edad de 40-79 años fue del 25,8% en hombres y el 45,2% en mujeres. A su vez, existió una relación significativa entre la presencia de osteoporosis lumbar y la incidencia de artrosis lumbar⁴².

La relación inversa de la artrosis y osteoporosis ha sido debatido durante años. Zhang y cols. comprobaron las estructuras mecánicas y micros-

tructurales del hueso trabecular subcondral de mujeres postmenopáusicas con artrosis y osteoporosis, mediante la determinación del volumen óseo fraccional y la densidad mineral ósea. El grupo de pacientes con artrosis demostró tener mayor volumen óseo fraccional frente al grupo de pacientes con osteoporosis. Sin embargo, la relación con la densidad ósea no fue significativa⁴³.

En cuanto a la producción de fracturas, en estos pacientes se cree que el factor causal son las caídas. Un estudio longitudinal mundial de osteoporosis determinó que aproximadamente el 40% de la población estudiada presentó artrosis, y la relación directa con las fracturas no fue significativa después del ajuste por caídas incidentales. Sin embargo, el riesgo relativo ajustado para la osteoartritis como predictor de caídas fue de 1,24 (IC del 95%, 1,22 - 1,26; $p < 0,0001$). Además, las mujeres postmenopáusicas con artrosis tenían un 25% más riesgo de caída que el grupo de mujeres sin presencia de ella³³.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG)

La OIG es la causa más común de osteoporosis secundaria. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con 2,5-5 mg diarios de prednisolona eleva el riesgo de fractura vertebral y de cadera^{16,44}.

La OIG afecta con mayor frecuencia las áreas de hueso trabecular (columna lumbar y fémur proximal). Las fracturas pueden ocurrir en aproximadamente el 30-50% de los pacientes que reciben corticoides de manera prolongada⁴⁴.

En la tabla 4 se describen algunos factores de riesgo para la OIG.

Fisiopatología

Los glucocorticoides tienen un efecto directo e indirecto sobre el metabolismo al bloquear las acciones de la vitamina D y la absorción de calcio, lo que conlleva a una disminución del calcio sérico y un aumento de los niveles de parathormona (PTH)³². Sin embargo, la elevación de la PTH no explica en su totalidad la pérdida ósea por exposición a glucocorticoides⁴⁵.

Durante el período inicial de tratamiento con corticoides aumenta la resorción ósea, lo que genera una disminución brusca de la densidad ósea y aumenta el riesgo de fractura⁴⁵.

El mecanismo específico por el cual los corticoides inducen la resorción ósea es por la activación del receptor RANKL y el factor estimulante de macrófagos (M-CSF); estos dos componentes son parte fundamental de la osteoclastogénesis junto con la disminución del receptor de OPG⁴⁶.

En cuanto a la formación ósea, esta se ve afectada debido a la inhibición de las células precursoras de osteoblastos y a un aumento de la apoptosis osteoblástica⁴⁵. Además, se produce una inhibición de la función de los osteoblastos maduros y una supresión de los factores de crecimiento (IGF1) en las células óseas, junto con un aumento de la apoptosis de los osteocitos^{47,48} (Tabla 5).

Tabla 4. Factores de riesgo para osteoporosis inducida por glucocorticoides

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Historia personal de fractura ✓ Historia de fractura en pariente de primer grado ✓ Fumador actual ✓ Bajo peso (<57 kg) ✓ Edad avanzada ✓ Menopausia temprana ✓ Baja ingesta de calcio ✓ Actividad física inadecuada ✓ Alcoholismo ✓ Caídas recientes ✓ Demencia ✓ Déficit visual ✓ Pobre estado de salud: enfermedad crónica ✓ Niveles de densidad ósea disminuidos

Tabla 5. Osteoporosis por glucocorticoides: efectos sobre el hueso

Osteoblastos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Osteoblastogénesis disminuida ✓ Aumento de apoptosis ✓ Disminución continua y temprana de: <ul style="list-style-type: none"> Osteoblastos trabeculares Capacidad sintética Formación ósea
Osteocitos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento de apoptosis ✓ Circulación canalicular disminuida ✓ Disminución en la calidad ósea ✓ Osteonecrosis
Osteoclastos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Osteoclastogénesis aumentada ✓ Aumento transitorio y temprano de: <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia de los osteoclastos Osteoclastos trabeculares Resorción ósea

Tabla 6. Evaluación de osteoporosis secundarias

<p>Evaluación inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Historia detallada para determinación de posibles factores de riesgo ✓ Evaluación de estado nutricional ✓ DMO ✓ Radiografía de columna lumbar y torácica (si hay pérdida de estatura >1,5 in (≈3,8 cm)) ✓ Biometría hemática ✓ Calcio, fósforo, 25(OH)-vitamina D, albúmina y creatinina sérica ✓ FSH, LH y prolactina ✓ Marcadores de resorción y formación ósea
--

Evaluación

Los pacientes con osteoporosis deben ser investigados de acuerdo a las posibles causas que desencadenan la pérdida de masa ósea (Tabla 6). Durante el examen físico es importante medir la altura del paciente y comparar con mediciones anteriores, con el fin de evaluar posibles fracturas vertebrales asintomáticas.

Calcio

El calcio y la vitamina D son elementos nutricionales considerados esenciales en cualquier opción terapéutica para la osteoporosis.

Se ha demostrado que el uso de carbonato de calcio a una dosis de 1.000 mg/día, no previene la pérdida de masa ósea ni disminuye el riesgo de fractura en pacientes que iniciaran tratamiento

Tratamiento

Es común encontrar en estos pacientes niveles subóptimos de vitamina D y calcio. Debido a esto, se debe implementar un tratamiento de corrección de estos niveles.

En los pacientes que inician tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses a dosis >5 mg/día, es necesario instaurar tratamiento preventivo de pérdida de masa ósea, y en aquellos pacientes que ya están siendo tratados se debe realizar una densitometría ósea, con el fin de valorar la reducción de masa ósea y el posible riesgo de fractura^{17,49}.

Debido al incremento de uso de corticoides y la prevalencia de osteoporosis secundaria, varias sociedades internacionales han descrito guías de tratamiento; sin embargo, no existe un consenso mundial al respecto⁵⁰⁻⁵³. En el 2010 el ACR (*American College of Rheumatology*) publicó unas guías para el manejo de la OIG de acuerdo al FRAX® (Figuras 2 y 3)⁵⁴.

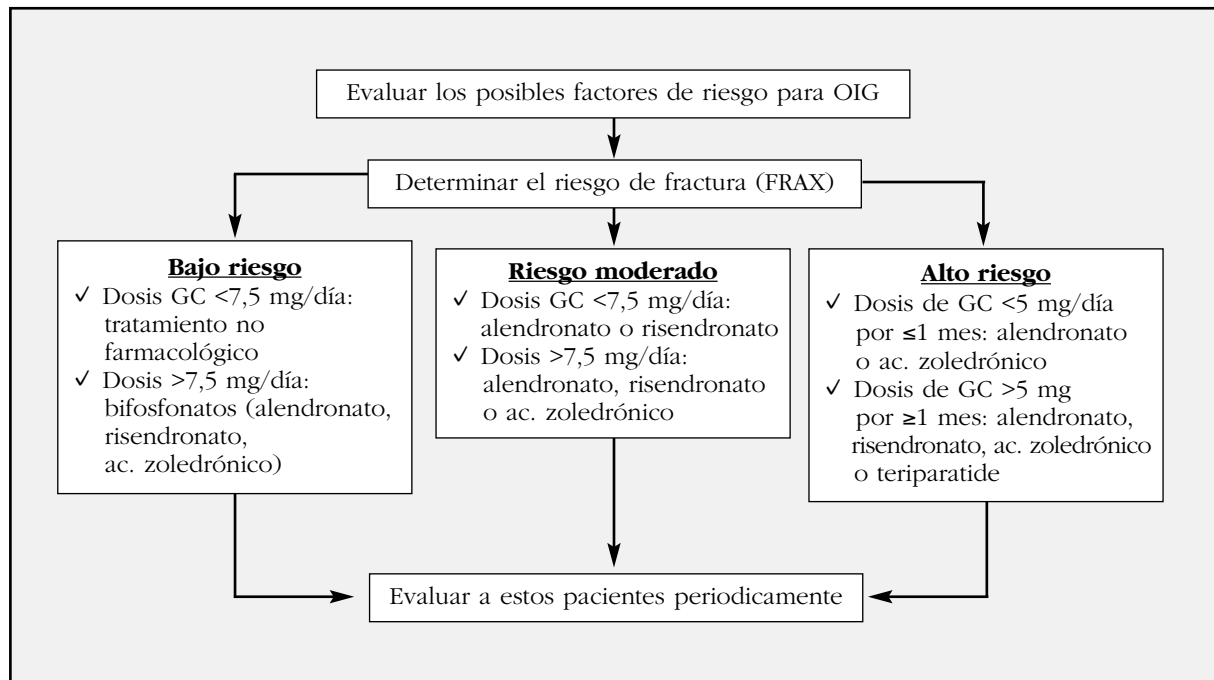
Tratamiento no farmacológico

El manejo y prevención de la OIG en cuanto al tratamiento no farmacológico, es similar al de osteoporosis primaria, y consiste en eliminar los factores de riesgo modificables⁵⁵:

- Tabaquismo.
- Consumo de alcohol (≥3 unidades/día).
- Sedentarismo (consumo de energía ≤1.682 kcal/día).
- Dieta elevada en sodio (principalmente en presencia de hipercalcemia).
- Índice de masa corporal disminuido.

Los pacientes con edad avanzada, requieren de ayuda especial para evitar caídas, las cuales son el principal factor de riesgo para fracturas.

Figura 2. Manejo de pacientes de ambos sexos >50 años que están iniciando o recibiendo terapia con glucocorticoides (GC)



prolongado con corticoides, principalmente en mujeres post-menopáusicas. Debido a esto no está indicado para prevención primaria⁵⁶; sin embargo, como prevención secundaria se ha evidenciado que existe un mantenimiento de los niveles de DMO en columna lumbar en mujeres post-menopáusicas con el uso de 500 mg/día de carbonato de calcio acompañado de 0,25 µg/día de calcitriol⁵⁵.

Vitamina D

Las formas activas de la vitamina D (alfa-calcidol y calcitriol) y las no activas (colecalfiferol y ergocalciferol) previenen la pérdida de masa ósea en usuarios crónicos de glucocorticoides⁵⁵.

El uso de calciferoles previene la reducción de masa ósea, pero no reducen la incidencia de fracturas⁵⁷. En contraste con las formas no activas, el uso de alfacalcidol a una dosis de 0,25-1,0 µm/día más 500 mg/día de calcio previene la reducción de masa ósea y disminuye el riesgo de fractura (vertebral y no vertebral)⁵⁸.

La combinación de calcio y alfa-calcidol ha sido la única que ha demostrado una reducción significativa de riesgo de fractura vertebral; sin embargo, no muestra efecto en cuanto a fracturas no vertebrales⁵⁸.

Estudios aleatorizados han demostrado que una dosis de 700-800 UI de vitamina D reduce el riesgo de fractura de cadera y fracturas no vertebrales en pacientes de edad avanzada⁵⁹. Para adultos mayores de 50 años, la *National Osteoporosis Foundation* recomienda 800-1.000 UI de vitamina D por día. No obstante, algunos expertos recomiendan 1.000-2.000 UI diarias, siendo 4.000 UI/día el límite de seguridad⁶⁰.

Bifosfonatos

El uso de bifosfonatos ha demostrado un efecto positivo en la pérdida de masa ósea en pacientes que han sido tratados con glucocorticoides durante períodos prolongados⁵⁵.

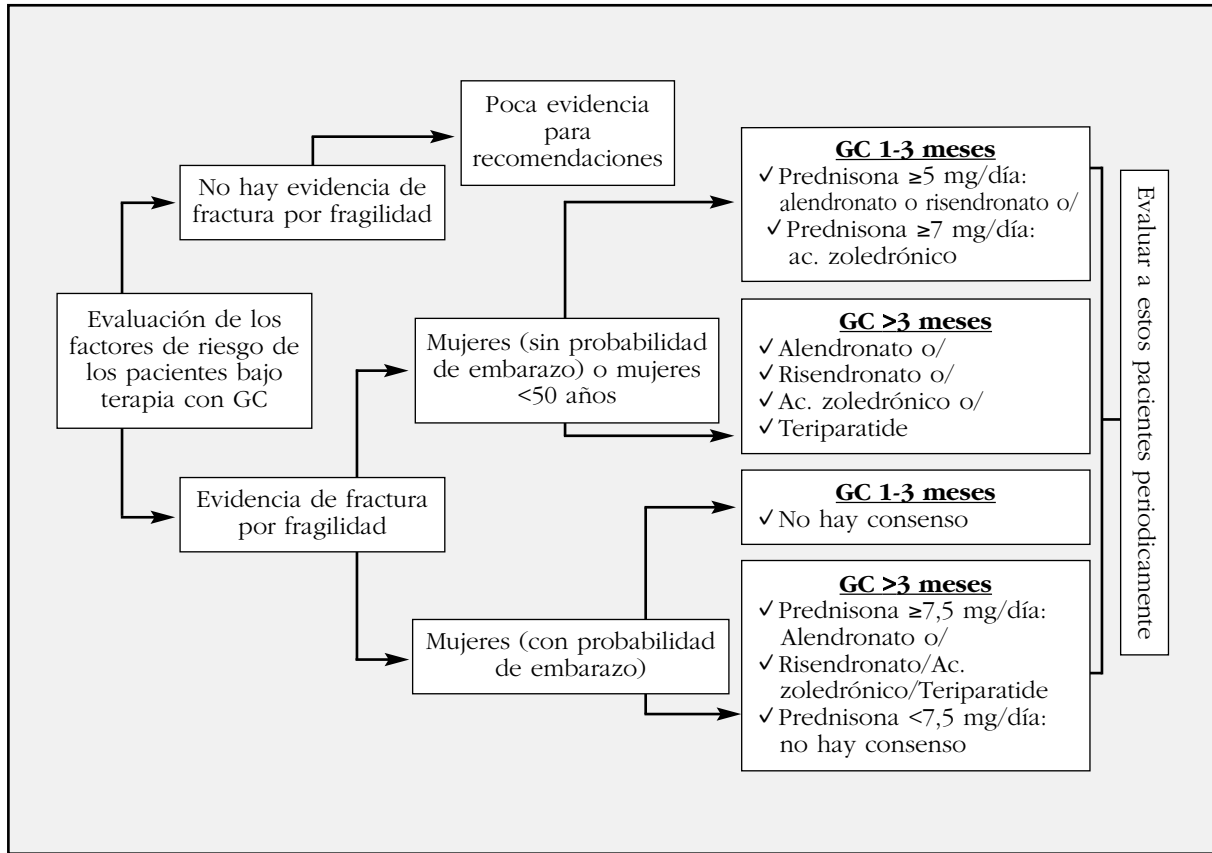
En estudios controlados de 3-5 años de observación, se ha demostrado que los bifosfonatos reducen las fracturas vertebrales y no vertebrales incluyendo la de cadera⁶¹. En un metaanálisis realizado por Kanis y cols. se evidenció que existe una reducción significativa de fracturas no vertebrales en comparación con el grupo control⁶².

Se recomienda el uso de bifosfonatos durante los primeros dos años de la OIG, pero no existe suficiente evidencia para un tratamiento a largo plazo⁶¹.

Los bifosfonatos han sido durante los últimos años los fármacos de elección más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Los bifosfonatos aprobados para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides son: etidronato, alendronato, risendronato y ácido zoledrónico. Dentro de las contraindicaciones a la terapia se incluyen la hipersensibilidad o la hipocalcemia; además, deben ser manejados bajo vigilancia en aquellos pacientes con una función glomerular deficiente (≤30 ml/min de tasa de filtrado glomerular para risendronato o ibandronato y ≤35 ml/min para alendronato y zoledronato)⁶³.

El uso de alendronato 5-10 mg/día durante 48 semanas, ha demostrado incrementar la masa ósea^{64,65}. Un estudio realizado por Adachi y cols. demostró un aumento de densidad mineral ósea de columna lumbar en un 2,8% (5 mg/día) y 3,9% (10 mg/día) en pacientes con terapia prolongada de glucocorticoides⁶⁶. Risendronato a dosis de 5 mg/día incrementa la masa ósea y también reduce el riesgo de fractura⁶⁷.

Figura 3. Manejo de pacientes de ambos sexos <50 años que están iniciando o recibiendo terapia con glucocorticoides (GC)



El ácido zoledrónico está aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento y prevención de osteoporosis en hombres y mujeres postmenopáusicas, así como de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. La dosis adecuada de ácido zoledrónico es de 5 mg vía intravenosa en infusión una vez al año, la cual ha demostrado reducir el riesgo de fractura de columna, fractura no vertebrales y cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis⁶⁸.

Teriparatida

Teriparatida es un análogo de la PTH obtenido mediante la técnica recombinante de ADN (PTH-1-34). Este agente análogo aumenta la función osteoblástica y disminuye la apoptosis de los osteocitos⁵⁵.

El uso de teriparatida a dosis de 20 mg/día subcutáneo debe ser considerado como tratamiento para la OIG, debido a que aumenta significativamente la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes, además de reducir las fracturas vertebrales. Sin embargo, no tiene efecto en fracturas no vertebrales⁶⁹.

Debido al alto costo de teriparatida, se recomienda su uso cuando fallan los bifosfonatos⁶⁹, es decir, cuando a pesar de recibir tratamiento con bifosfonatos la masa ósea sigue disminuyendo; frente a fracturas en presencia de bifosfonatos; o si están contraindicados⁵⁵.

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo frente a RANKL, que es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis primaria. Sin embargo, el estudio realizado por Dore y cols. en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con GC, demostró un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción de la resorción, en comparación con el placebo⁷⁰.

Debido a que denosumab no es filtrado por los riñones, puede ser una opción terapéutica para los pacientes con disfunción renal que no toleren los bifosfonatos⁷⁰.

El uso de denosumab para el tratamiento de osteoporosis inducida por GC no ha sido aprobado aún, encontrándose su estudio en fase III⁷¹. Se necesita mayor evidencia para poder demostrar su utilidad en la OIG⁶¹.

Odanacatib

Odanacatib es un inhibidor de la proteasa catipsina-K la cual induce la degradación ósea mediante los osteoclastos⁷². Un estudio en fase II realizado por Bone y cols., que utilizaron odanacatib 50 mg una vez por semana, demostró un aumento de densidad mineral ósea en columna lumbar (5,5% vs. 0,2% en grupo control) y cadera 5,5% (3,2% vs. 0,9% en grupo control)⁷³. Sin embargo, no existen suficientes estudios controlados para determinar el uso adecuado de este fármaco en OIG, además de no haber sido aprobado por la FDA hasta el momento.

Inhibidores de la Esclerostina

El mecanismo responsable de la inhibición de formación ósea en pacientes con terapia prolongada con glucocorticoides, es la reducción de la vida media y actividad de los osteoclastos. Se ha demostrado que los glucocorticoides alteran la formación de células óseas mediante la reducción de la proliferación de osteoblastos y supresión de factores de crecimiento⁶⁹. Debido a esto, los nuevos enfoques terapéuticos se basan en mantener la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos en presencia de los glucocorticoides.

La esclerostina (Sost) es una proteína producida por los osteocitos y su función principal es inhibir la maduración del osteoblasto⁷⁴⁻⁷⁶. Un estudio realizado por Yao y cols. demostró un aumento de la expresión de los genes de la esclerostina en pacientes expuestos a una terapia con GC durante 28 días⁷⁷.

Se han desarrollado unos anticuerpos monoclonales a la esclerostina (Scl-Ab) actualmente conocidos como romosozumab (AMG 785), blosozumab y BPS804, que inhiben la actividad de la esclerostina y así estimular la formación ósea^{76,78}.

Yao y cols. utilizaron Scl-Ab en modelos de ratones que estaban expuestos a 4 mg/kg/día de metilprednolona, y en ellos se evidenciaron volúmenes óseos de hueso trabecular (Tb-BV/TV) en columna lumbar y cuello de fémur más bajos, menos masa cortical en tercio medio del fémur y menor resistencia ósea cortical, comparado con el grupo placebo. Además, los modelos que recibieron 25 mg/kg de Scl-Ab tuvieron un incremento del 60-125% de Tb-BV/TV y un aumento de la resistencia vertebral del 30-70%⁷⁹.

Los estudios realizados hasta al momento han demostrado que los inhibidores de la esclerostina pueden ser una opción terapéutica futura para el manejo de pacientes con osteoporosis severa⁸⁰.

Conclusión

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura del hueso y aumento del riesgo de fractura.

Los glucocorticoides son la primera causa de osteoporosis secundaria, siendo este un factor independiente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, debido a que la pérdida progresiva de masa ósea y aumento del riesgo de fractura se inicia poco después del inicio del tratamiento con glucocorticoides.

Es importante identificar, y si es posible corregir, los factores de riesgo y comorbilidades en este grupo de pacientes, iniciar medidas de prevención y consejos de promoción de la salud como cambio de hábitos, y dar suplementos de calcio y vitamina D, además del tratamiento específico.

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

Bibliografía

1. Khosla S, Luftkin E, Hodgson S, Fitzpatrick L, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15(5):551-5.
2. Walsh L, Wong C, Pringle M, Tattersfield A. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. 1996;313:344-6.
3. Sinigaglia L. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;631-58.
4. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier; 2013. 2292 p.
5. Baker-LePain J, Nakamura M, Lane N. Effects of Inflammation on bone: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(4):389-95.
6. Walsh N, Crotti T, Goldring S, Gravallesse EM. Rheumatic diseases: the effect of inflammation on bone. *Immunol Rev*. 2005;208:228-51.
7. Rifas L, Weitzmann M. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3324-35.
8. Kong Y, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999;402:304-9.
9. Jódar Gimeno E. Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(2):79-86.
10. Moon SJ, Ahn IE, Kwok SK, Park KS, Min JK, Park SH, et al. Periarticular osteoporosis is a prominent feature in early rheumatoid arthritis: estimation using shaft to periarticular bone mineral density ratio. *Korean Med Sci*. 2013;28:287-94.
11. Forsblad D, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:617-623.
12. Van Staa T, Geusens P, Bijlsma J, Leufkens H, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-12.
13. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1287-93.
14. Sinigaglia L, Nevertti A, Mela Q. A multicenter cross-sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:2528-9.
15. Stafford L, Bleasel J, Giles A. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:2786-90.
16. Van Staa T, Leufkens H, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-87.
17. Deal C. Recent recommendations on steroid-induced osteoporosis: more targeted but more complicated. *Clevel Clin J Med*. 2013;80(2):117-25.
18. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low-dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2004;31:1305-9.
19. Serio B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:420-7.
20. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and non-responders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.
21. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis.

- tis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol*. 2005;44:1546-8.
22. Van der Goes M, Jacobs G, Jurgens M, Bakker MF, van der Veen MJ, van der Werf JH, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int*. 2013;24:1429-36.
 23. Riggs B, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;115:505S-11S.
 24. Mok C, Mak A, Ma K. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2005;14:106-12.
 25. Lai CC, Chen WS, Chang DM, Tsao YP, Wu TH, Chou CT, et al. Increased serum fibroblast growth factor-23 and decreased bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus under treatment with cyclosporine and steroid but not steroid only. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):601-10.
 26. Houssiau F, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:244-7.
 27. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;4:1413-23.
 28. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, Van Tuyl LH, Dijkmans BAC, Lems WF, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013;24(6):1827-33.
 29. Bultink E, Lems W, Kostense P, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;54:2044-50.
 30. Toloza S, Cole D, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13-9.
 31. Ruiz-Irastorza G, Egrubide M, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008;47:920-3.
 32. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2010;123:877-84.
 33. Prieto-Alhambra D, Nogues X, Javaid K, Wyman A, Arden NK, Azagra R, et al. An increased rate of falling leads to a rise in fracture risk in postmenopausal women with self-reported osteoarthritis: a prospective multinational cohort study (GLOW). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:911-7.
 34. Ralston S, Urquhart G, Brezeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990;300:563-5.
 35. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int*. 2005;26(2):115-20.
 36. Cooper C, Carbone L, Michet C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21:1877-82.
 37. Mullaji A, Upadhyay S, Ho E. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Jt Sur Br*. 1994;76:660-5.
 38. Toussiroit R, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatol*. 2001;40:882-8.
 39. van der Weijden M, van der Horst-Bruinsma I, van Denderen J, Dijkmans B, Heymans M, Lems W. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int*. 2012;23:1683-90.
 40. Keller J, Kang J, Lin H. Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24:1835-41.
 41. Dreier J, Weirzman D, Cohen A. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol*. 2009;129:1643-9.
 42. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kinoshita H, Yoshida M, et al. Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship-is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: the Miyama study. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):999-1008.
 43. Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1383-90.
 44. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reum*. 2012;52(4):569-93.
 45. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.
 46. Hofbauer L, Gori F, Riggs B, Lacey D, Dunstan C, Spelsberg T, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*. 1999;140:4382-9.
 47. Dallas S, Prideaux M, Bonewald L. The osteocyte: an endocrine cell... and more. *Endocr Rev*. 2013;34:658-90.
 48. Delany A, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781-9.
 49. Weinstein R. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. *New Eng J Med*. 2011;365:62-70.
 50. American College of Rheumatology. 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.
 51. Adler R, Hochberg M. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med*. 2003;163(21):2619-24.
 52. Devogelaer J, Goemaere S, Boonen S, Body J, Kaufman J, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2006;17(1):8-19.
 53. Messina O, Somma L, Tamborena M, Castelli G, Riopedre A, Lancioni G, et al. Guías para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en el adulto. *Actual Osteol*. 2016;12(2):107-25.
 54. Grossman J, Gordon R, Ranganath V, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(11):1515-26.
 55. Rodrigues Pereira R, Freire de Carvalho J, Paula A, Zerbini C, Domiciano D, Gonçalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reum*. 2012;52(4):569-93.
 56. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Eng J Med*. 1993;328(24):1747-52.
 57. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Regunster J. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int*. 2004;14(5):301-10.
 58. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs V. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2004;24(2):63-70.
 59. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
60. Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8
 61. Lems W, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine*. 2015;49(3):628-34.
 62. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess*. 2007;11(7):1-231.
 63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76(113):S1-130.
 64. Saag K, Emkey R, Schnitzer T, Brown J, Hawkins F, Goemacre S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):292-9.
 65. de Nijs R, Jacobs J, Lems W, Laan R, Algra A, Huisman A, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006;355(7):675-84.
 66. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, 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(1):202-11.
 67. Cohen S, Levy R, Keller M, Boling E, Emkey R, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2309-18.
 68. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pr*. 2010;16(6):1016-9.
 69. Saag K, Shane E, Boonen S, Mariñ F, Donley D, Taylor K, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-39.
 70. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, 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(5):872-5.
 71. Whittier X, Saag K. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016;42(1):177-89.
 72. Boonen S, Rosenberg F, Claessens F, Vanderschueren D, Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(1):73-9.
 73. Bone H, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in post-menopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010;25:937-47.
 74. Paszty C, Turner C, Robinson M. Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Min Res*. 2010;25(9):1897-904.
 75. van Bezooijen R, Roelen B, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. 2004;199(6):805-14.
 76. Li X, Warmington K, Niu Q, Asuncion F, Barrero M, Grisanti M, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass and bone strength in aged male rats. *J Bone Min Res*. 2010;25(12):2647-56.
 77. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura M, Lane N. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1674-86.
 78. McClung M, Grauer A, Boonen S, Bolognese M, Brown J, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Eng J Med*. 2014;370(5):412-20.
 79. Yao W, Dai W, Jiang L, Lay EY, Zhong Z, Ritchie R, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength. *Osteoporos Int*. 2016;27:283-94.
 80. Appelman-Dijkstra N, Papapoulos S. Sclerostin inhibition in the management of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:370-80.