

Sosa Henríquez M^{1,2}, Mirallave Pescador A¹, González Rodríguez E¹, González Padilla E¹, Groba Marco MV¹, García Santana S¹

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria

2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

La osteoporosis inducida por corticoides

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Esproncada, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

1. Introducción. La osteoporosis inducida por corticoides

Los efectos adversos de los glucocorticoides (GC) sobre el esqueleto se conocen desde la descripción de Cushing en 1932, que observó la descalcificación que acompañaba a la hiperplasia suprarrenal debida a adenoma hipofisario productor de hormona adrenocorticotropa¹. El amplio uso en nuestros días de estos fármacos, ha hecho que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos², constituyendo, por lo tanto, un problema sanitario de gran magnitud. Así, por ejemplo, se ha estimado que el 0,5% de la población general y el 1,7% de las mujeres de más de 55 años reciben esteroides orales³. Resulta paradójico que, disponiendo hoy en día de los medios necesarios para diagnosticar y prevenir la OIC, menos del 14% de los pacientes según unas series³, y del 7% según otras⁴, reciban algún tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea cuando se les prescriban GC orales. El reconocimiento de este problema y la actuación precoz son fundamentales, debido a las consecuencias deletéreas de los GC sobre el hueso⁵⁻⁸.

Dadas las características de esta monografía y la limitación de espacio, nos centraremos, en este capítulo, en el efecto de los corticoides orales sobre el metabolismo mineral óseo y no incluiremos los esteroides inhalados.

2. Epidemiología de la osteoporosis inducida por corticoides. Su importancia

La verdadera incidencia de la OIC no es conocida al ser dependiente de diversos factores, como la

enfermedad de base y la susceptibilidad individual. Las fracturas pueden ocurrir hasta en el 30-50% de los pacientes que reciben terapia crónica con GC^{3,8,9}. Éstas ocurren más frecuentemente en mujeres postmenopáusicas y en hombres, en el esqueleto donde predomina el hueso esponjoso, como las vértebras y el cuello femoral¹⁰. Como ocurre con las fracturas vertebrales, que se observan en la osteoporosis postmenopáusica, las fracturas vertebrales inducidas por un tratamiento crónico con GC a menudo son asintomáticas¹¹. Las fracturas vertebrales se producen poco después de la exposición a los GC, en un momento en que la densidad mineral ósea (DMO) disminuye rápidamente¹². La rápida pérdida de hueso predispone a la fractura, incluso en las personas cuyos valores densitométricos sólo están en el rango de osteopenia. El hecho de que en los pacientes con OIC las fracturas aparezcan con cifras más altas de DMO de las que se manejan en pacientes con osteoporosis es indicativo de la existencia de cambios cualitativos, que conducen a una disminución de la calidad ósea y a un incremento del riesgo de fracturas. El umbral de *T-Score* recomendado por las guías clínicas para iniciar una prevención o un tratamiento es superior al de la osteoporosis postmenopáusica.

Un estudio realizado en Gran Bretaña en 65.786 pacientes en régimen ambulatorio mostró una prevalencia del uso de corticoterapia del 0,5% en la población en general y del 1,4% en los pacientes mayores de 55 años^{3,13}. El espectro de indicaciones del tratamiento con GC es muy amplio, pero sólo un 14% de los sujetos tratados, en las observaciones más favorables, y en riesgo de OIC reciben un tratamiento activo para esta última^{3,8,13}.

En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7,5 mg/día de prednisona producen pérdida de DMO, aunque con dosis más bajas pueden conducir a una rápida pérdida de masa ósea y a un aumento del riesgo de fractura⁹. Los sujetos que reciben estas dosis diarias tienen un riesgo incrementado de pérdida de DMO (que se produce sobre todo en los seis primeros meses), de fractura vertebral (RR= 2,86; IC 95%, 2,56-3,16) y de fractura de cadera (RR= 2,01; IC 95%, 1,74-2,29)⁹. El riesgo de fractura aumenta especialmente a partir del tercer mes de tratamiento. Existe una clara relación dosis-dependiente en el riesgo de fractura. Se ha establecido que un 30-50% de los sujetos tratados crónicamente con GC orales sufrirán fracturas^{8,14}. Los datos disponibles sugieren una prevalencia de fracturas osteoporóticas en los sujetos con OIC de, al menos, el doble de lo que habría esperar^{15,16}.

En un metaanálisis realizado por Van Staa y col.⁹ se recoge lo hasta ahora escrito acerca de la epidemiología de la pérdida ósea asociada al uso de corticoides y ofrece una revisión completa de la información acerca de los factores de riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas. Para ello, los autores recogieron los datos de 66 estudios en los que se disponía de mediciones de DMO en 2.891 pacientes tratados con corticoides en su mayoría mujeres (71,5%) de una edad media de 55,2 años. La dosis media de corticoides era de 9,6 mg de prednisolona (o equivalente) con una dosis acumulativa de 17,8 g en aproximadamente 5,4 años de media.

Entre los estudios recogidos, el que evaluaba con más detalle las fracturas fue el denominado "General Practice Research Database" ó GPRD¹⁷. No obstante, todos los estudios que ofrecían información acerca de las mismas concluyeron en que el uso de corticoides aumentaba el riesgo de fractura si bien en los estudios de menores dimensiones no se alcanzó significación estadística. Así, el RR de fractura en pacientes tratados con corticoides en el estudio GRPD fue de 1,33 (IC 95% 1,29-1,38) y de 1,91 (IC 95% 1,68-2,15) en el resto de estudios. Asimismo, los pacientes con EPOC tratados con corticoides mostraron un riesgo más elevado de fracturas que aquellos tratados por artropatías^{18,19}.

Es muy importante establecer una relación entre la dosis de corticoides administrada y la incidencia de fracturas. El estudio GPRD así detallaba que el riesgo de fractura para pacientes tratados con menos de 5 mg de prednisolona se mantenía estable alrededor del 20% pero que se elevaba a un 60% en pacientes con dosis de 20 mg en las fracturas no vertebrales. En cuanto a la dosis acumulativa de corticoides, se encontró una correlación menor en este estudio aunque en otros¹⁸⁻²⁰ dicha correlación fue positiva en incluso un factor predictor más fuerte que la dosis diaria^{18,20}. Visto en detalle, el estudio GPRD desveló un incremento en el riesgo de fractura no vertebral en un 54% en pacientes tratados con 7,5 mg o más de prednisolona diarios durante el primer año aunque la continuación terapéutica a altas dosis no cambió dicho porcentaje sustancialmente²¹. La interrupción de la

terapia con corticoides disminuye tanto el riesgo de desarrollo de una osteoporosis esteroidea como de sus complicaciones. Así, el estudio GPRD mostró una fuerte evidencia de disminución del riesgo de fractura en el año siguiente al cese de la terapia con corticoides, más evidente en fracturas vertebrales pero también en fracturas de cadera²¹.

3. Fisiopatología

El mecanismo de producción de la OIC es desconocido, aunque parece ser diferente al de la osteoporosis postmenopáusica. La pérdida de masa ósea se produce, sobre todo, en el hueso trabecular, donde alcanza hasta un 30% en algunos estudios, y en los primeros meses después del inicio de tratamiento^{5,7}. Los cambios más importantes observados en la OIC son una disminución de la actividad osteoblástica, produciendo una supresión de la formación ósea²², así como una reducción en los niveles de osteocalcina, que se observa ya en las primeras 24 horas de tratamiento con corticoides²³ y que revierte muy rápidamente con el cese de la terapia²⁴ así como una inducción a la apoptosis osteocítica inducida por corticoides²⁵ y una disminución de la vida media de los osteoblastos^{26,27}. Parece también existir un incremento en la resorción ósea^{28,29}, al aumentar la vida media de los osteoclastos¹² aunque se desconoce hasta qué punto estos cambios reflejan la acción de los GC sobre el hueso o se deben a la enfermedad de base, ya que en otros estudios los resultados son contradictorios³⁰⁻³².

Otros factores relacionados son de tipo hormonal. Los GC pueden producir un hiperparatiroidismo, bien secundario, inducido por el descenso de la absorción intestinal de calcio y la mayor eliminación urinaria^{33,34} o bien por efecto directo de los GC sobre la secreción de hormona paratiroidea (PTH) a nivel glandular^{15,35}. Los esteroides sexuales, que intervienen en el remodelado óseo, pueden verse alterados por el tratamiento con GC, con descenso dosis-dependiente de la testosterona sérica³⁴ por alteración en la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina³⁶ o por efecto directo sobre la producción de testosterona por los testículos³⁷ o por supresión suprarrenal³⁸. También inhiben la secreción de estrógenos estimulada por la hormona folículo-estimulante³⁹. Otro mecanismo que contribuye a la acción resorptiva de los GC es la disminución de la síntesis de osteoprotegerina⁴⁰.

Los glucocorticoides también tienen efectos deletéreos sobre las células musculares, produciendo miopatía, con un incremento del riesgo de caídas. Asimismo, influyen en el eje hormonal, reduciendo la producción de hormonas sexuales, incluidos los estrógenos y la testosterona, que afecta a las células óseas.

4. Tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides

4.a. Medidas generales no farmacológicas

Dentro de las medidas generales se deben considerar las medidas no farmacológicas para la prevención de las fracturas⁴¹⁻⁴³, que son válidas tanto

para la osteoporosis en general como para las osteoporosis secundarias, entre las que se encuentra la OIC.

Los pacientes que reciben GC deben tener una dieta rica en calcio y proteínas⁴¹ y realizar el ejercicio que les permita su enfermedad de base para mantener la masa ósea, ya que el tratamiento prolongado con GC tiende a afectar también al músculo, produciendo la denominada miopatía esteroidea⁴⁴. Los GC deben prescribirse a la dosis más baja y durante el período más corto posible, ya que el riesgo de fractura aumenta con la administración diaria⁸ con la dosis acumulada y con la duración del tratamiento^{2,3,8,10,15,16,18,21,33,34,41,42,45}. Dado que la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas aumentan rápidamente tras el inicio del tratamiento con GC, la intervención terapéutica debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente desde el inicio de la terapia esteroidea si se sospecha que el tratamiento con GC va a durar más de 3 meses.

4.b. Bifosfonatos

Alendronato (ALN)

Saag *et al.*⁴⁶ realizaron un estudio en 477 pacientes que tomaban GC, a los que se les administró aleatoriamente alendronato (ALN), a dosis de 5 mg/día o 10 mg/día, o placebo. A otros 83 pacientes, procedentes de distintos centros, se les administró ALN a dosis de 2,5 mg/día. A todos los grupos se les añadió un suplemento de calcio (800-1.000 mg) y vitamina D (250-500 UI). Tras un seguimiento de 48 semanas, se observó un incremento en la DMO de la columna lumbar en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg/día y 10 mg/día con respecto al placebo (2,1 y 2,9%, respectivamente), mientras que el grupo de los que tomaron 2,5 mg/día obtuvo un ligero aumento que no alcanzó significación estadística. Los aumentos en la DMO del cuello femoral fueron del orden del 1% en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg/día y 10 mg/día con respecto al placebo (1,2 y 1,0%, respectivamente), pero de nuevo, no se apreció significación estadística en el grupo de 2,5 mg/día. No se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas, ya fuesen vertebrales o no vertebrales, en ninguno de los grupos tratados con ALN.

El estudio se prolongó durante otro año⁴⁷ con 208 pacientes, que fueron los que completaron el estudio anterior y continuaban el tratamiento corticoideo. Los pacientes que recibían 2,5 mg/día pasaron de forma ciega a tomar 10 mg/día de ALN, y se mantuvieron los grupos de placebo, de ALN 5 mg/día y de ALN 10 mg/día (calcio y vitamina D a las mismas dosis). Se obtuvo un incremento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar de todos los grupos que tomaron ALN (2,77, 3,85 y 3,69%, respectivamente, en los grupos que recibieron 5 mg/día, 10 mg/día y en los que pasaron de 2,5 a 10 mg/día de ALN), mientras que el grupo que recibió sólo calcio y vitamina D disminuyó un 0,8%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Se observó

una reducción también significativa en la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo unificado de tratamientos con ALN con respecto al grupo placebo (0,7% frente al 6,8%; $p=0,026$), pero no en la incidencia de fracturas no vertebrales.

Risedronato (RIS)

Eastell *et al.*⁴⁸ realizaron un estudio en 120 mujeres afectadas de artritis reumatoide que seguían tratamiento con GC, como mínimo 2,5 mg diarios durante al menos 6 meses, administrando risedronato (RIS) de dos maneras: o bien dosis de 2,5 mg diarios, o bien 15 mg de forma cíclica (15 mg diarios durante 2 semanas seguidas de placebo durante 10 semanas). El estudio se prolongó durante 3 años, de forma que al final ambos grupos recibieron la misma cantidad de RIS. A las 97 semanas, en las pacientes que recibieron 2,5 mg diarios de RIS, la DMO aumentó en la columna lumbar un 1,4% y en el cuello femoral descendió un 1,0%, mientras que en el grupo que recibió placebo el descenso en la DMO fue estadísticamente mayor (-1,6% en la columna lumbar y -3,6% en el cuello femoral). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los dos grupos que recibieron RIS. Respecto a la incidencia de fracturas vertebrales, que se recogieron como efectos adversos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas: en el grupo placebo se produjeron nuevas fracturas vertebrales en 3 de los 33 pacientes, en el grupo que recibió 2,5 mg/día de RIS se observaron en 7 de los 31 pacientes, y en el grupo que recibió 15 mg de RIS cíclico se produjeron en 2 de los 30 pacientes.

En un estudio cooperativo multicéntrico, Cohen *et al.*⁴⁹ incluyeron a 224 varones y mujeres que comenzaban tratamiento corticoideo prolongado, realizando el seguimiento durante un año. En este primer estudio de prevención se observó que tras 12 meses no se produjeron cambios de DMO significativos en columna, ni a dosis de 2,5 ni de 5 mg con respecto al momento basal aunque que la media de las diferencias en DMO de columna y cuello femoral con respecto a placebo fueron significativas, ($p<0,001$), y la reducción de las fracturas vertebrales incidentes que se observó en el grupo de risedronato no tuvo significación estadística (éstas se observaron en el 5,7% de los pacientes que recibieron 5 mg diarios de RIS frente al 17,3% en el grupo que tomó placebo, $p=0,072$).

Los datos de este estudio se unieron a los de otro realizado con la misma metodología, pero dirigido al tratamiento, en donde Reid *et al.*⁵⁰ estudiaron a 290 pacientes de ambos sexos que venían recibiendo al menos 7,5 mg diarios de prednisona durante 6 meses. El seguimiento se prolongó durante un año y se observó un incremento en la DMO tanto en la columna lumbar (2,9%) como en el cuello femoral (1,8%) y en el trocánter (2,4%), así como una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales. Aunque no estaba inicialmente programado, los investigadores de ambos estudios decidieron unir sus datos con el objeto

de obtener un tamaño muestral que les permitiera alcanzar potencia estadística para constatar la reducción en la incidencia de fracturas.

Esto condujo a la publicación de un tercer estudio⁵¹ con una población de 518 hombres y mujeres que recibieron bien placebo o bien RIS (en dos grupos: a dosis de 2,5 mg y 5 mg diarios, respectivamente), junto con un suplemento de 500-1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. En el conjunto de la población se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO tanto en la columna lumbar ($1,9 \pm 0,38\%$) como en el cuello femoral ($1,3 \pm 0,40\%$) y el trocánter ($2,0 \pm 0,37\%$). En el grupo que tomó 5 mg diarios de RIS la diferencia con respecto al grupo placebo a los 12 meses fue del 2,9% en la columna lumbar ($p < 0,001$) y del 2,8% tanto en el cuello femoral como en el trocánter, siendo $p < 0,001$ en ambos casos. Con 2,5 mg diarios de RIS, el aumento fue estadísticamente significativo sólo en la columna lumbar ($1,3 \pm 0,41\%$, $p < 0,001$). Se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral, tanto en el grupo que recibió 2,5 mg diarios de RIS como en el que recibió 5 mg diarios, ya que al cabo de un año de seguimiento aparecieron nuevas fracturas vertebrales en el 16% de los pacientes que tomaron placebo, en el 7% del grupo de 2,5 mg diarios de RIS y en el 5% del grupo de 5 mg diarios de RIS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales entre ninguno de los grupos. Nivel de evidencia 1b.

En un subgrupo de 184 varones del estudio anterior, Reid *et al.*⁵² demostraron un incremento en la DMO con el RIS a dosis de 5 mg/día del 4,8% en la columna lumbar, del 2,1% en el cuello femoral y del 2,6% en el trocánter, comparados con los valores basales, en el subgrupo de tratamiento (corticoides durante más de 6 meses). Al considerar en general al grupo de los tratados con RIS frente a los no tratados, observaron una reducción del riesgo de fractura vertebral del 82,4% (IC 95%, 36,6-95,1%) al cabo de un año de seguimiento ($p = 0,008$).

Zoledronato (ZOL)

La eficacia del ZOL en la osteoporosis esteroidea se ha estudiado en un ensayo de no inferioridad⁵³, de un año de duración, que comparó los efectos del ZOL, administrado a la dosis de 5 mg/año por vía intravenosa, con los del RIS, administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día. La población de estudio la constituyeron 383 mujeres que estaban en tratamiento con 7,5 mg prednisona. La intervención se calificó de "tratamiento" cuando las mujeres llevaban más de tres meses recibiendo el corticoide, y de "prevención" cuando llevaban recibiendo un tiempo menor. El objetivo primario lo constituyeron los cambios de DMO en columna lumbar, y el límite del margen de no inferioridad se estableció en el -0,70% para el tratamiento, y en el -1,12% para la prevención. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO apendicular y la incidencia de fracturas vertebra-

les. Todos los puntos del IC de las diferencias para el grupo de tratamiento (límites 0,67-2,05) y para el de prevención (límites 1,04-2,88) estuvieron dentro del margen de no inferioridad. De hecho, el ZOL determinó aumentos de DMO significativamente superiores que el RIS en columna lumbar, tanto en el tratamiento ($4,06 \pm 0,28\%$ vs. $2,71 \pm 0,28\%$; $p < 0,0001$) como en la prevención ($2,60 \pm 0,45\%$ vs. $0,64 \pm 0,46\%$; $p < 0,0001$). También fueron superiores en cuello femoral ($1,45 \pm 0,31\%$ vs. $0,39 \pm 0,30\%$; $1,30 \pm 0,45\%$ vs. $-0,03 \pm 0,46\%$; $p < 0,005$ en ambos casos). No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas. El ensayo permite recomendar el uso de ZOL en la osteoporosis por glucocorticoides.

4.c. La PTH 1-34 en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides

Hasta el momento sólo se han publicado estudios sobre la fracción 1-34 de la PTH (teriparatida). Lane *et al.*^{54,55} realizaron un estudio en 49 mujeres postmenopáusicas afectadas de enfermedades inflamatorias crónicas con tratamiento corticoideo (prednisona 5-20 mg/día o equivalente durante más de un año) y osteoporosis densitométrica, que fueron asignadas de manera aleatorizada a un grupo control o a un grupo que recibió tratamiento con teriparatida durante 1 año. Todas las mujeres recibían tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Al año de tratamiento con teriparatida, la DMO en la columna lumbar, estimada por QCT (*Quantitative Computed Tomography*), aumentó un 35% frente al 1,7% ($p < 0,001$) en el grupo control, y por DXA, un 11% frente al 0% ($p < 0,001$) del control. Asimismo, obtuvieron un incremento en el área vertebral transversal de un 48% ($p < 0,001$), mientras que el grupo control no mostró cambios⁵⁶. Sin embargo, los cambios en la DMO en la cadera y el antebrazo no fueron estadísticamente significativos. En el grupo tratado con teriparatida no hubo ninguna fractura vertebral y en el grupo control se produjo una única fractura.

El estudio se prolongó durante 1 año más⁵⁷, tras suspenderse el tratamiento con teriparatida, y se observó que la DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral continuó aumentando, lo que no ocurrió en las pacientes que recibieron sólo THS.

En otro ensayo clínico a 36 meses, aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, con control activo, se comparó el efecto de 20 µg de teriparatida diaria con 10 mg de alendronato diarios en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura y osteoporosis secundaria a glucocorticoides. Este estudio incluyó 428 hombres y mujeres de 22 a 89 años con osteoporosis, que habían recibido glucocorticoides a una dosis equivalente o superior a 5 mg diarios de prednisona al menos durante 3 meses. El objetivo primario fue la evaluación de los cambios en la DMO de columna lumbar a los 18 meses de tratamiento⁵⁸. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO de cadera total, cuello femoral a los 18, 24 y 36 meses así como DMO lumbar a los 24 y 36 meses, cambios en los mar-

cadres de remodelado oseo a los 18 meses, incidencia de fracturas y los datos de seguridad. A los 18 meses de tratamiento el aumento de DMO en el grupo de teriparatida fue de $7,2\pm 0,7\%$ vs. $3,4\pm 0,7\%$ del grupo de alendronato ($p < 0,001$), a los 36 meses los cambios de DMO fueron $11,0\%$ vs. $5,3\%$ en columna lumbar, $5,2\%$ vs. $2,7\%$ en cadera total, vs. $3,4\%$ en cuello femoral respectivamente ($p < 0,001$). A los 6 meses de tratamiento ya había diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0,001$). A los 18 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que experimentó una nueva fractura vertebral en el grupo asignado a teriparatida fue del $0,6\%$ vs. $6,1\%$ en el grupo de alendronato ($p = 0,004$), a los 36 meses de tratamiento el $1,7\%$ de los que recibieron teriparatida tuvieron fracturas vertebrales frente al $7,7\%$ del grupo de alendronato ($p < 0,007$). En las fracturas no vertebrales no hubo diferencias significativas. Este estudio sugiere que la teriparatida posee una mayor eficacia que el alendronato en la reducción de fracturas vertebrales así como mayores aumentos en la DMO en los pacientes tratados con glucocorticoides orales^{59,64}. También se han analizado los resultados según sexo y estado menopáusico⁶⁵. A los 18 meses de tratamiento los aumentos de DMO fueron significativamente mayores en el grupo de teriparatida que en el de alendronato en las mujeres postmenopáusicas ($7,8\%$ vs. 3% $p < 0,001$), premenopáusicas ($7,0\%$ vs. $0,7\%$ $p < 0,001$) y en los varones ($7,3\%$ vs. $3,7\%$ $p < 0,03$).

5. Recomendaciones de guías clínicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides

5.a. Recomendaciones del Grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO-SEMI)⁶⁶

El GTO-SEMI publicó en 2008 un documento posición para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides, tras una revisión de la bibliografía existente, efectuando unas recomendaciones de acuerdo al nivel de evidencia disponible y separando entre "a quien tratar" y "con qué tratar". (Tabla 1).

En lo referente a "con qué fármaco tratar", el panel de expertos consideró que en todos los casos deben administrarse suplementos de calcio ($500-1.000$ mg/día, en función de la dieta) y de vitamina D ($800-1.000$ UI/día). Con respecto a los fármacos específicos, comenzando con los antirresortivos, consideraron que el RIS y el ALN son los fármacos de elección, recomendando que antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, se estime el aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault; cuando esté por debajo de 30 ml/mn, debe reducirse la dosis al 50% o duplicarse el intervalo entre dosis. En el momento de la redacción del documento, no se habían aún publicado los resultados sobre zoledronato, razón por la que no fueron incluidos. Con respecto a los fármacos osteoformadores. El comité opinó que la teriparatida podría estar indicada en casos especialmente graves (múltiples fracturas o descensos extremos de DMO).

Finalmente entre otros aspectos a considerar, recomendaron que el tratamiento debe mantenerse mientras se mantenga el tratamiento esteroideo, realizando como controles evolutivos una densitometría anual así como una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar a todos los pacientes que lleven 3 años consecutivos con tratamiento esteroideo y antes de este período de tiempo si existe una sospecha clínica razonable de presencia de fractura vertebral como dolor de espalda de reciente inicio o pérdida de estatura. Finalmente, recomiendan la utilización de tiazidas en caso de hipercalciuria y/o coexistencia de hipertensión arterial.

5.b. Recomendaciones de la SEIOMM⁶¹

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) elaboró unas guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y de varón. La segunda edición de las mismas se publicaron en el año 2008 en el apartado de la osteoporosis esteroidea. Sus conclusiones fueron:

1) El alendronato y el risedronato son eficaces en la prevención de la fractura osteoporótica en los enfermos tratados con corticoides y constituyen los fármacos de elección (recomendación A).

2) Junto a los bifosfonatos deben administrarse calcio y vitamina D (recomendación A). Los metabolitos activos de la vitamina D por sí mismos tienen una acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero faltan datos consistentes sobre la prevención de fracturas.

3) Los datos obtenidos en los estudios comentados anteriormente han llevado a los expertos a aconsejar la prevención primaria de la osteoporosis por GC en personas tratadas con $7,5$ mg o más de prednisona al día (o dosis equivalente de otro corticoide) cuando se espera que dicha medicación sea mantenida durante más de 3 meses, y en las cuales se den una de estas dos circunstancias: tener más de 65 años, o tener una T inferior a $-1,5$ (recomendación D). El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo esté bajo dosis iguales o superiores a $7,5$ mg/día de prednisona; deben además mantenerse si persiste la osteoporosis tras suprimirlas, o si continúan otros factores de riesgo (recomendación D). Dado que no puede excluirse que dosis menores a las señaladas también puedan provocar disminución de la DMO y fracturas, sobre todo si se administran durante largo tiempo, en tales casos cabe considerar igualmente la prevención o el tratamiento, particularmente si a ello se añaden otros factores de riesgo. En pacientes con DMO normal y toma de GC inferior a $5-7$ mg/día de prednisona o equivalente, algunos autores recomiendan tratamiento con calcio (1.200 mg/día) y vitamina D 800 UI/día) solos.

4) No hay estudios que valoren la eficacia de las medidas no farmacológicas, como el ejercicio físico, dieta rica en calcio, abandono del tabaco y moderación con el alcohol, pero en todas las guías sobre osteoporosis por GC se aconsejan

estas medidas, extrapolando las recomendaciones que se dan en la osteoporosis postmenopáusicas. Hay que tener en cuenta que la posibilidad de realizar ejercicio físico puede estar restringida por la enfermedad de base. Asimismo, deben darse instrucciones para evitar las caídas, traumatismos y los esfuerzos excesivos. Hay que seguir la norma general de que cuando se instaura un tratamiento con GC debe administrarse la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

Posteriormente estas guías fueron actualizadas y publicadas en 2009. En lo referente a la osteoporosis esteroidea, las recomendaciones de la SEIOMM fueron mantener las recomendaciones anteriores y especificar la existencia de novedades con 2 fármacos: la teriparatida y el zoledrónico. Teniendo en cuenta los mismos, la recomendación del panel de expertos fue de mantener al alendronato y risedronato como fármacos de primera elección, incluyendo como tal también al zoledronato, si se considera preferible por las circunstancias concretas que se den en el caso, y utilizar la teriparatida si el riesgo de fractura es alto o la respuesta no se estima adecuada⁶².

5.c. Recomendaciones de otras guías internacionales

El *American College of Rheumatology* y el *Royal College of Physicians* a nivel internacional han formulado una serie de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Entre ellas se incluye una mayor conciencia de la salud general, la administración de suplementos de calcio y vitamina D, la reducción de la dosis de los glucocorticoides al mínimo y, cuando esté indicado, la intervención terapéutica con bifosfonatos y/o otros fármacos indicados en esta terapia

Las guías del *Royal College of Physicians*, del Reino Unido, recomiendan que se haga una prevención primaria en todos los hombres y las mujeres mayores de 65 años, en individuos con antecedentes de fracturas previas y en personas más jóvenes con *T-score* de DMO $\leq -1,5$, que vayan a seguir un tratamiento con glucocorticoides orales durante al menos 3 meses⁶³.

Sin embargo el *American College of Rheumatology*, recomienda realizar una prevención en los pacientes que sean tratados con glucocorticoides con una dosis que equivalga a 5 mg de prednisona, o superior, al día. Estas medidas incluyen cambios de estilo de vida, tales como dejar de fumar o reducir el consumo de alcohol, realizar ejercicio, restringir la ingesta de sodio cuando exista hipercalcemia, y la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D. Las directrices de la ACR recomiendan que el tratamiento con bifosfonatos se inicie en aquellos pacientes cuyo *T-score* fuera igual o menor que $-1,0$ ⁴².

6. Conclusión

El tratamiento prolongado con corticoides orales incrementa el riesgo de fracturas por fragilidad con dosis tan bajas como 5 mg/día de prednisona

Tabla 1. "A quien tratar". Recomendaciones del GTO-SEMI⁶⁰

- | |
|--|
| <p>a) En mujeres postmenopáusicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En general, a pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día durante más de 3 meses - En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 2,5 mg/día durante más de 3 meses <p>b) En mujeres premenopáusicas o varones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En general a pacientes que vayan a recibir o hayan recibido más de 7,5 mg/día durante más de 3 meses - En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5 que vayan a recibir o hayan recibido más de 5 mg/día durante más de 3 meses <p>c) A todos los pacientes con fracturas previas por fragilidad</p> |
|--|

o equivalentes y ya a los 3 meses del inicio del tratamiento. Por ello, es necesario tratar de prevenir la aparición de dichas fracturas.

Al iniciarse un tratamiento con corticoides debe tenerse en cuenta, cuánto tiempo y a que dosis, aproximadamente, se va a mantener el tratamiento con esteroides orales así como el estado clínico del paciente.

En todos los casos, es aconsejable la indicación de medidas generales, como la de mantener una actividad física lo más adecuada posible a sus posibilidades, una dieta equilibrada, con abundante cantidad de productos lácteos y una exposición solar de al menos 10 minutos diarios. Si se van a mantener los corticoides más de 3 meses y la dosis a utilizar es como mínimo de 7,5 mg/día, se debe administrar un suplemento de calcio y vitamina D.

El alendronato y el risedronato son los fármacos que deben utilizarse en primer lugar, sobre todo si se utilizan como prevención y los pacientes no tienen fracturas u osteoporosis densitométrica. No disponemos de estudios que aconsejen sobre la duración del tratamiento, pero parece razonable mantener el mismo mientras los pacientes estén tomando los corticoides orales. El zoledrónico, es también una excelente opción inicial, siendo su administración anual muy cómoda y permitiendo una adherencia al tratamiento superior a la de otros fármacos, pero su administración por vía intravenosa y su utilización restringida al ámbito hospitalario, limita su utilización.

La PTH 1-34 (teriparatida) constituye una interesante alternativa, pues se ha mostrado superior al alendronato en la reducción del riesgo de fractura vertebral. La indicación que tiene aproba por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es el tratamiento de la osteoporosis secundaria a glucocorticoides en hombres y mujeres pre

y postmenopáusicas con alto riesgo de fractura. Su precio y la necesidad de administración parenteral hace recomendable su utilización como fármaco de segunda línea, cuando no puedan utilizarse los bifosfonatos o cuando los resultados clínicos no hayan sido los esperados. No obstante, en pacientes con fracturas vertebrales ya existentes en el momento del inicio del tratamiento esteroideo o en aquellos que tengan una DMO muy baja y precisen durante largo tiempo el tratamiento con corticoides orales a dosis superiores a 7,5 mg/día, o en mujeres premenopáusicas que no puedan recibir los otros tratamientos podría considerarse la utilización inicial de PTH 1-34 para continuar posteriormente con un bifosfonato³⁹.

Bibliografía

- Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;1:137-92.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
- Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002;61:32-6.
- Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995;57:115-9.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
- Sambrook P, Birmingham J, Kempster S, Kelly P, Eberl S, Pocock N, et al. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 1990;5:1211-6.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1383-9.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-87.
- Sosa M, Jodar E, Saavedra P, Navarro MC, Gomez de Tejada MJ, Martin A, et al. Postmenopausal canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med* 2008;19(1):51-6.
- Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39(2):253-9.
- Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17(1):105-8.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Qjm* 2000;93(2):105-11.
- Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995;10(2):257-63.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112(5):352-64.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(3):629-50.
- Van Staa TP, Abenham L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. The use of a large pharmacoepidemiological database to study exposure to oral corticosteroids and risk of fractures: validation of study population and results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(5):359-66.
- Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56(4):279-84.
- McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):704-9.
- Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):361-8.
- 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(6):993-1000.
- Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, et al. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol* 1985;4(2):143-9.
- Reid IR, Chapman GE, Fraser TR, Davies AD, Surus AS, Meyer J, et al. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(2):379-83.
- Godschalk ME, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 1988;3(1):113-5.
- Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1001-5.
- Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983;35(4-5):410-7.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102(2):274-82.
- Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A. Pathophysiology of the adverse effects of glucocorticoids on calcium metabolism in man. *J Steroid Biochem* 1981;15:153-61.
- Gennari C, Scala C, Imbimbo B, Bernini M, Montagnani M, Nardi P, et al. Acute changes in urinary radiocalcium following glucocorticoids administration in man. *Adv Exp Med Biol* 1984;171:407-15.
- Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(2):382-6.
- LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8(1):39-51.
- Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner* 1988;4(1):105-13.
- Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995;54(1):66-8.
- Reid IR. Steroid osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989;45(2):63-7.

35. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4033-41.
36. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104(5):648-51.
37. Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;31:291 (6495):574.
38. Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978;71(10):733-6.
39. Borkowski A, L'Hermite M, Dor P, Longeval E, Rozenkweig M, Mu-quardt C, et al. Steroid sex hormones and prolactin in postmenopausal women with generalized mammary carcinoma during prolonged dexamethasone treatment. *J Endocrinol* 1977;73(2):235-46.
40. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, 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(10):4382-9.
41. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, 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.
42. 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(7):1496-503.
43. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* Feb;6(2):82-8.
44. Askari A, Vignos PJ, Jr, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61(4):485-92.
45. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893-9.
46. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(5):292-9.
47. 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.
48. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11(4):331-7.
49. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, 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.
50. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1006-13.
51. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277-85.
52. 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(4):242-7.
53. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, 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(9671):1253-63.
54. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(5):434-42.
55. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102(8):1627-33.
56. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(1):77-81.
57. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15(5):944-51.
58. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028-39.
59. Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2084-6.
60. Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2008;208(1):33-45.
61. González Macías J GGN, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208 (Supl 1): S1-S24.
62. Comité dEdLS. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1(1):53-60.
63. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6(1):66-9.
64. Saag K, Zanchetata JR, Devogelaer JP, Adler R, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(11):3346-55.
65. Langdahl BI, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zancheta JR, Maricic M. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporosis International* 2009.