

OSTEOPOROSIS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

J.M. NOLLA

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. IDIBELL-HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE. L'HOSPITALET DE LLOBREGAT. BARCELONA. ESPAÑA.

En las enfermedades autoinmunes sistémicas concurren diversas circunstancias que favorecen una pérdida ósea. Hay que considerar el efecto de la terapéutica (glucocorticoides, inmunosupresores), de los factores relacionados con la propia enfermedad (actividad inflamatoria, inmovilidad, alteraciones hormonales en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y desnutrición entre otros) y de los factores intrínsecos al individuo (edad, sexo, estado hormonal, índice de masa corporal y base genética entre otros). En la artritis reumatoide está establecido que los pacientes presentan una menor densidad mineral ósea y un superior riesgo de fractura. Se ha confirmado que los osteoclastos son las células responsables de los tres tipos de lesiones óseas que acontecen en la artritis reumatoide: las erosiones, la pérdida yuxtarticulada y la pérdida generalizada (osteoporosis) y que la abolición de la actividad inflamatoria resulta capital para limitar el problema. Se conoce que las mujeres con lupus eritematoso sistémico presentan una menor densidad mineral ósea y un riesgo aumentado de fractura; en varones, estas circunstancias no están aclaradas. En otras enfermedades, como el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica y las miopatías inflamatorias, la información disponible es aún escasa.

PALABRAS CLAVE: enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, densidad mineral ósea, osteoporosis.

Several different circumstances coincide in systemic autoimmune diseases that favor bone loss. It is necessary to consider the effect of the therapy (glucocorticoids, immunosuppressants), of the factors related with the disease itself (inflammatory activity, immobility, hormone disorders on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and malnutrition, among others) and of the factors intrinsic to the individual (age, gender, hormonal status, body mass index and genetic base, among others). It is established in rheumatoid arthritis that the patients have lower bone mineral density and greater risk of fracture. It has been confirmed that the osteoclasts are the cells responsible for the three types of bone lesions that occur in rheumatoid arthritis: erosions, juxtaarticular loss and generalized loss (osteoporosis) and the abolition of inflammatory activity is essential to limit the problem. It is known that women with systemic lupus erythematosus have lower bone mineral density and increased risk of fracture. In men, these circumstances have not been clarified. In other diseases, such as Sjögren syndrome, systemic sclerosis and inflammatory myopathies, the information available is still very limited.

KEY WORDS: autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, bone mineral density, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes¹ constituyen un heterogéneo grupo de entidades con una base patogénica común: la ruptura del estado de tolerancia hacia los componentes autólogos. Se clasifican en específicas o en sistémicas (tabla 1). En las primeras se afecta únicamente un órgano o un tipo celular completo de un órgano determinado, y se observan autoanticuerpos selectivos. En las segundas se afectan múltiples órganos y sistemas corporales y se evidencia una hiperactividad de los linfocitos B y una gran variedad de autoanticuerpos.

Tradicionalmente, las enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica han ejercido una especial fascinación sobre el clí-

nico. Su diagnóstico supone un reto, las manifestaciones son polimorfas y habitualmente se requiere de una actuación multidisciplinar para lograr su control. En los últimos años el interés se ha visto realzado por la introducción de nuevos fármacos y técnicas terapéuticas que han posibilitado un notable descenso de la morbilidad y de la mortalidad dependientes de la actividad de la enfermedad de base. Paralelamente ha aumentado la concienciación respecto a la importancia de la comorbilidad generada por las infecciones, la arteriosclerosis y la osteoporosis^{2,3}.

Las fracturas osteoporóticas lastran de forma notable la calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, entidades especialmente proclives a favorecer la pérdida ósea (tabla 2)⁴. El tratamiento con glucocorticoides es un factor muy importante en la génesis de la osteoporosis de estos enfermos, pero no el único. Los términos *osteoporosis por glucocorticoides* y *osteoporosis en las enfermedades autoinmunes sistémicas* no son totalmente intercambiables.

La aproximación al riesgo de fractura del paciente debe realizarse con una óptica

multifactorial. Además de considerar el efecto de la terapéutica (glucocorticoides) debe tenerse en cuenta el papel que potencialmente pueden jugar los factores relacionados con la propia enfermedad (actividad inflamatoria, inmovilidad, alteraciones hormonales en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, desnutrición) y los factores intrínsecos al individuo (edad, sexo, estado hormonal, índice de masa corporal, base genética)⁵.

En esta revisión se analiza la etiología y la trascendencia clínica de la osteoporosis en las distintas enfermedades autoinmunes sistémicas, y se exponen unas medidas que pueden resultar útiles en la práctica asistencial para minimizar la pérdida ósea.

ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad sistémica, aunque predominantemente articular, que compromete, fundamentalmente, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de forma simétrica⁶. Tiene una alta prevalencia: afecta a alrededor del 0,5% de la población. Puede presentarse a cualquier

Correspondencia: Dr. J.M. Nolla.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jm.nolla@csub.scs.es
22397jns@comb.es

Tabla 1
Enfermedades autoinmunes más prevalentes

ESPECÍFICAS DE ÓRGANO	SISTÉMICAS
Cirrosis biliar primaria	Artritis reumatoide
Hepatitis autoinmune	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Graves	Síndrome de Sjögren
Miastenia gravis	Esclerosis sistémica
Pénfigo vulgar	Polimiositis. Dermatomiositis

Tabla 2
Principales circunstancias favorecedoras de la aparición de osteoporosis en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Sexo femenino
Existencia de una situación de inflamación mantenida
Compromiso de múltiples órganos y sistemas corporales
Limitación funcional (inmovilización)
Necesidad de recurrir a los glucocorticoides para intentar controlar la actividad del proceso

edad aunque su máxima incidencia se sitúa entre los 40 y los 60 años. Predomina en la mujer en una proporción de 3:1. Es la enfermedad autoinmune de la que se dispone de mayor información respecto al metabolismo óseo.

Se ha confirmado la hipótesis^{7,8} de que los osteoclastos son las células responsables de los tres tipos de lesiones óseas que acontecen en la artritis reumatoide (AR): las erosiones, la pérdida yuxtarticular y la pérdida generalizada (osteoporosis).

Se conoce que la remodelación ósea está sometida a complejos factores reguladores, tanto locales (citocinas, factores de crecimiento y óxido nítrico entre otros) como sistémicos (hormonas sexuales, vitamina D y hormona paratiroidea entre otros), que mantienen un equilibrio entre la destrucción y la formación de tejido. El efector final de la gran mayoría de los mecanismos reguladores es el sistema constituido por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL)^{9,10}. La OPG es una glicoproteína producida por los osteoblastos y las células estromales, cuya función principal es la de estimular la apoptosis de los osteoclastos y bloquear su formación y activación. El RANKL, producido también por los osteoblastos, tiene funciones antagónicas a las de la OPG, es decir, inhibe la apoptosis de los osteoclastos y estimula su formación y activación,

al unirse a los preosteoclastos mediante un receptor denominado RANK.

El sistema RANK/RANKL/OPG constituye el componente fundamental para la regulación de la biología ósea tanto en las situaciones normales como en las enfermedades. El nivel relativo del RANKL respecto de la OPG constituye el principal determinante de la actividad de los osteoclastos^{11,12}.

Al analizarse la interfase entre el *pannus* y el hueso en las zonas de erosión se observa la presencia de células multinucleadas que corresponden a osteoclastos⁴, en conjunción con fibroblastos y macrófagos, y se constata expresión de RANKL¹³. En modelos animales de AR se ha demostrado que los fibroblastos sinoviales expresan RANKL, que induciría la diferenciación de osteoclastos a partir de macrófagos¹⁴; en el tejido sinovial normal, por el contrario, no se ha evidenciado la expresión de RANKL¹⁵. Por otro lado, cabe considerar que los linfocitos T activados tienen capacidad de expresar RANKL y, con ello, contribuir a la destrucción ósea^{16,17}.

Especialmente interesante resulta la observación¹⁸ de que en pacientes con AR de inicio, el valor circulante basal de OPG: RANKL y el valor medio de la VSG en el primer año, actúan como determinantes independientes de la aparición futura (5 años) de erosiones óseas; la progresión de la destrucción radiológica es mayor en los

pacientes con valores altos de VSG y bajos de OPG:RANKL.

Así pues, la especial propensión de la sinovial inflamada en la AR a inducir resorción ósea probablemente está relacionada con su capacidad de producir diversos factores que pueden provocar, de forma directa o indirecta, la activación y la diferenciación de los osteoclastos, como la IL-6, la IL-11, la IL-17 y, fundamentalmente, la IL-1, el TNF α y el RANKL; la sinergia entre estos tres últimos factores resulta especialmente relevante^{19,20}.

Está establecido que los pacientes con AR presentan una menor densidad mineral ósea (DMO) que la población general²¹ y un superior riesgo de fractura^{22,23}. Mediante estudios longitudinales se ha puesto de manifiesto que la pérdida ósea sistémica acontece fundamentalmente en las fases iniciales de la enfermedad y que se relaciona estrechamente con los valores de los reactantes de fase aguda^{24,25}.

En la AR, además del fenómeno inflamatorio, se observan alteraciones hormonales^{26,27}, inmovilidad²⁸ y déficit de vitamina D²⁹ por reclusión en domicilio; estos factores también contribuyen, en mayor o menor medida, a la pérdida ósea.

El efecto nocivo de los glucocorticoides es incuestionable, especialmente si se administran a dosis medias o altas; no obstante, cabe contemplar también un potencial efecto beneficioso en tanto que su uso contribuye a disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad de base²⁴. En cuanto al metotrexato, parece que puede afirmarse que a dosis bajas no induce pérdida ósea adicional^{8,30,31}.

En la tabla 3 se exponen los principales determinantes de la pérdida ósea que acontece en la AR.

La prevalencia de la osteoporosis, definida a partir de criterios densitométricos, depende de las características de la población estudiada. En un estudio noruego de base poblacional⁶ en el que se evaluaron mujeres pre y posmenopáusicas, la prevalencia de osteoporosis fue de 16,8% en columna lumbar y de 14,7% en cuello femoral; en un estudio de nuestro grupo³² sobre mujeres posmenopáusicas tratadas con dosis bajas de glucocorticoides, la prevalencia de osteoporosis fue de 38% en columna lumbar y de 34% en cuello femoral.

En varones, la información disponible es inferior, aunque se conoce que la frecuencia de osteoporosis es menor³³. En un trabajo reciente de nuestro grupo³⁴, en el que se evaluaron a 189 varones con AR controlados en un hospital universitario, se situó en el 13% en la columna lumbar, en el 12% en el cuello femoral y en 21% al considerar ambas localizaciones.

Dada la edad en que suele iniciarse la AR, muchas mujeres sufren el impacto de la enfermedad sobre el hueso cuando aún no han llegado a la menopausia. Apenas existen datos acerca del estado de la DMO y de la prevalencia de la osteoporosis en las mujeres premenopáusicas con AR. No se ha realizado ningún estudio específicamente diseñado para resolver esta incógnita. En el trabajo de Haugeberg et al⁶, el 30% de las mujeres evaluadas eran premenopáusicas y la frecuencia de osteoporosis se situó en el 7%. Cabe considerar que se trata de un estudio de base poblacional, con lo que probablemente la gravedad de la enfermedad sea sensiblemente inferior a la de las pacientes controladas en los hospitales.

La frecuencia de las deformidades vertebrales, en pacientes tratadas con glucocorticoides a dosis bajas³⁵, se acerca al 25% y la de las fracturas vertebrales clínicas, al 10%. En ocasiones, la fragilidad ósea se traduce en forma de fracturas de ramas isquiopúbicas y de tibia o peroné^{36,37}; en estos casos, el diagnóstico diferencial con un brote algíco de la enfermedad de base puede resultar difícil.

Cabe considerar que los pacientes con una AR avanzada³⁸, presentan alteraciones sinoviales y musculoligamentosas de las extremidades que determinan un aumento del riesgo de caída y una disfunción de los mecanismos protectores frente al impacto.

Los conocimientos actuales avalan que la abolición de la actividad inflamatoria resulta capital a la hora de abordar el problema de la osteoporosis en los pacientes con una AR. En este sentido, en estudios preliminares se ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso sobre el hueso que se deriva de la utilización de las terapias biológicas³⁹⁻⁴¹. Por otro lado parece interesante investigar el potencial de los bisfosfonatos de nueva generación y del denosumab, un fármaco con actividad anti-RANKL, como

Tabla 3
Principales determinantes de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide

Tratamiento con glucocorticoides
Actividad de la enfermedad (inflamación mantenida)
Estadio funcional (grado de movilidad)
Depresión intrínseca del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
Estado nutricional
Hipovitaminosis D por aumento de nosocomialidad

fármacos inhibidores de la aparición de erosiones⁴²⁻⁴⁴.

Los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), un grupo de enfermedades de etiología desconocida, de inicio en la infancia, que cursan con manifestaciones inflamatorias articulares y sistémicas y que dan lugar a diversas formas de expresión clínica⁴⁵, constituyen una población de alto riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas, especialmente si reciben tratamiento con glucocorticoides^{46,47}. Su descripción escapa a los objetivos de esta revisión en tanto que corresponde su control al ámbito de la reumatología pediátrica. Cabe indicar, no obstante, que en adultos con AIJ activa^{48,49}, se ha descrito una alta frecuencia de osteoporosis, lo que reafirma el efecto nocivo de la enfermedad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Constituye el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas⁵⁰. Los pacientes presentan manifestaciones clínicas articulares, cutáneas, renales, hematológicas, neurológicas, pulmonares y vasculares. Presenta un franco predominio femenino (9:1) y suele iniciarse entre la segunda y la cuarta décadas de la vida.

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan una menor DMO que la población general⁵¹⁻⁵⁴ y un riesgo

aumentado de fractura⁵⁵; la gran mayoría de las mujeres incluidas en los estudios son premenopáusicas. En varones, estas circunstancias no están aclaradas⁵⁶.

Los factores que se han invocado⁵⁷ en la etiopatogenia de la pérdida ósea que se observa en el lupus eritematoso sistémico (tabla 4) son el tratamiento glucocorticoide, el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, la actividad y la duración de la enfermedad, y la existencia de una hipovitaminosis D relacionada esencialmente con una voluntaria ausencia de exposición solar (filtros extremos, evitación de la irradiación ultravioleta) dada la fotosensibilidad de la enfermedad lúpica. La prevalencia de las fracturas vertebrales oscila entre un 10%⁵⁸ y un 20%⁵⁹. Se ha comunicado que no existe una clara relación entre el estado de la DMO y la prevalencia de las fracturas⁵⁴.

Especialmente relevante resulta el hecho de que se haya demostrado⁶⁰ que en mujeres jóvenes existe una asociación entre la presencia de una DMO disminuida y un aumento del índice de placa arterioesclerótica en la arteria carótida; además, la existencia de una DMO baja parece asociarse a la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias. Ello abre una interesantísima vía de investigación: dos de los más importantes procesos comórbidos que afectan a las pacientes con LES, la arterioesclerosis y la osteoporosis, podrían tener una etiopatogenia común, la infla-

Tabla 4
Principales determinantes de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Tratamiento con glucocorticoides
Actividad de la enfermedad (inflamación mantenida)
Depresión intrínseca del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
Aumento de los valores séricos de hormona paratiroidea secundario a insuficiencia renal
Hipovitaminosis D secundaria a déficit de exposición solar

mación mantenida. En otro sentido, parece también probado⁶¹ que las pacientes con un mayor daño orgánico son las que presentan una menor DMO.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Se define⁶² por la asociación de queratoconjuntivitis seca y xerostomía (síndrome de Sjögren primario). Cuando esta entidad se asocia a otras enfermedades autoinmunes (AR, LES, esclerosis sistémica y cirrosis biliar primaria, fundamentalmente), se emplea para denominarla el término síndrome de Sjögren secundario. Predomina en las mujeres (9:1) y aparece, fundamentalmente, entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la hipofunción de la atrofia de las glándulas (lacrimales, salivares mayores y menores, páncreas) como consecuencia de una infiltración linfocítica. Puede existir también un compromiso visceral (afección renal, pulmonar, digestiva y neurológica).

No se han realizado estudios en los que se evalúe el estado de la DMO y la frecuencia de fracturas en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Tampoco se ha analizado si la presencia de un síndrome de Sjögren puede influir en el determinismo de la masa ósea de las pacientes con AR o con LES. En cambio, en los últimos años han aparecido diversas publicaciones en la literatura⁶³⁻⁶⁵ en las que se alerta acerca de la necesidad de mantener un alto índice de sospecha de osteomalacia en pacientes afectados de síndrome de Sjögren que presenten una acidosis tubular renal.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis, y por alteraciones estructurales del lecho vascular⁶⁶. Afecta fundamentalmente a la piel y a órganos internos como el tubo digestivo, el pulmón, el riñón y el corazón. Presenta predominio femenino (3-5:1) y es una enfermedad infrecuente, con una incidencia de 4 a 10 nuevos casos por millón de habitantes y año.

Parece probado que las pacientes con esclerodermia presentan una menor DMO que la población general^{67,68}. No existen datos acerca de las fracturas.

Souza et al⁶⁹ en un trabajo reciente han observado una prevalencia inusualmente alta de osteoporosis, tanto en la columna lumbar (32,5%) como en el cuello femoral (51,1%) al evaluar a un grupo de 47 mujeres posmenopáusicas. Como dato especialmente interesante, los autores observaron unos valores de masa grasa y de masa magra en las pacientes significativamente inferiores a los del grupo control; en las mujeres con esclerodermia se observó una correlación entre la masa magra y la DMO. Previamente⁶⁷, ya se había comunicado una marcada asociación entre el índice de masa corporal y la DMO en mujeres pre y posmenopáusicas con esclerodermia.

La información disponible aún es escasa⁷⁰. No obstante, muy probablemente habrá que considerar la esclerosis sistémica un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

POLIMIOSITIS. DERMATOMIOSITIS

Las miopatías inflamatorias idiopáticas⁷¹ agrupan un heterogéneo grupo de entidades de etiología desconocida que presentan en común la presencia de debilidad muscular y de infiltrados inflamatorios en el músculo estriado. La polimiositis y la dermatomiositis constituyen las entidades más representativas. Son entidades extraordinariamente infrecuentes, con una prevalencia estimada de 5 casos por millón de habitantes. No existe un claro predominio de un género sobre el otro.

Se ha demostrado⁷² que la presencia de osteoporosis constituye uno de los determinantes de la distorsión de la calidad de vida que presentan los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas. No obstante, no se ha publicado ningún estudio en el que se compare el estado de la DMO en estos pacientes y en la población general. Los escasos datos disponibles hacen referencia a población infantil y juvenil⁷³⁻⁷⁵; en estos grupos de edad, la existencia de una marcada pérdida ósea parece incuestionable⁷⁵.

TRATAMIENTO

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para uniformizar en lo posible el manejo clínico de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, tanto en cuanto a la estrategia terapéutica para conseguir la remisión del proceso de base, como en los instrumentos de medida de la respuesta clínica. Ello se ha puesto especialmente de manifiesto en la AR. Se ha obtenido mucha información con esta forma de actuación. En la actualidad el nivel de incertidumbre ante un paciente afecto de esta enfermedad es mucho menor que el que se tenía hace únicamente cinco años.

Desafortunadamente, el grado de conocimiento acerca de cómo deben controlarse los procesos comórbidos es mucho menor. Sólo en el tema de la infección la información disponible es sólida. Queda mucho por hacer en el ámbito de la prevención y el tratamiento de la arterioesclerosis y de la osteoporosis, dos enfermedades que causan buena parte de la morbimortalidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

La problemática de la pérdida ósea suele abordarse a partir de las guías de práctica clínica para el manejo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Este enfoque probablemente no es el más adecuado pero sirve para aproximarse al problema, ya que buena parte de los ensayos clínicos realizados han incluido un número relevante de pacientes afectados de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Las pautas de actuación que se exponen a continuación intentan aunar la experiencia del autor en el control clínico de los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes sistémicas con las directrices expuestas por diversas autoridades sanitarias⁷⁶⁻⁸⁰ en el ámbito de la osteoporosis por glucocorticoides.

CONSIDERACIONES GENERALES

Deberá controlarse al máximo la actividad de la enfermedad de base. Necesariamente deben aplicarse en cada visita las medidas instrumentales que permitan conocer la actividad que presenta el paciente. La inducción de la remisión debe ser el norte que guíe la práctica clínica.

Se instaurará tratamiento con glucocorticoides sólo cuando sea estrictamente necesario y siempre con la mínima dosis efectiva. La monitorización del paciente debe ser estrecha. En cada control debe reevaluarse la dosis que se está prescribiendo y confirmar que el paciente la sigue necesitando.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Es preciso advertir al enfermo que debe mantener unos hábitos de vida saludables para el hueso. Se le indicará que deje de fumar y que modere la ingesta enólica. Se fomentará la práctica regular de ejercicio físico. Si se evidencia que se está instaurando una miopatía, se programarán ejercicios específicos de potenciación de la musculatura cuadricepsal que puedan limitarla.

Deberán corregirse las posibles insuficiencias nutricionales que puedan observarse; especialmente deberá asegurarse que el paciente ingiera 1.500 mg de calcio al día. Se expondrá al paciente la necesidad de restringir al máximo la ingesta de sodio y se le informará de que debe evitar la realización de actividades que comporten una sollicitación excesiva de la columna vertebral; en pacientes de edad avanzada, se actuará de forma integral sobre el riesgo de caída.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Alendronato⁸¹⁻⁸⁴, risedronato⁸⁵⁻⁸⁷ y etidronato⁸⁸⁻⁹⁰ son los fármacos que han demostrado de forma fehaciente capacidad de aumentar la DMO y de reducir el riesgo de fractura vertebral en pacientes tratados con glucocorticoides. No existen estudios metodológicamente rigurosos que hayan testado la eficacia de las distintas opciones farmacológicas en pacientes afectados de una enfermedad en concreto.

ACTUACIÓN EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL

El hecho de que no exista un consenso claro no parece justificar la no intervención en el ámbito de la prevención y el trata-

miento de la osteoporosis de los pacientes afectados de una enfermedad autoinmune sistémica. Tampoco parece justificable no intervenir por el hecho de no aumentar el número de fármacos, de por sí ya muy alto, que recibe el paciente. Es indiscutible que una explicación razonada de los motivos por los que se prescribe el tratamiento, determina un alto grado de cumplimiento⁹¹. Conceptualmente, podrían contemplarse tres escenarios: a) el paciente afecto de una enfermedad autoinmune sistémica al que se prescribe por primera vez terapéutica glucocorticoidea, b) el enfermo que ha recibido tratamiento con glucocorticoides durante un periodo de tiempo prolongado y c) el paciente al que nunca se le han administrado estos fármacos, circunstancia que prácticamente sólo se da en la AR. En todos los casos se aplicarán las medidas no farmacológicas descritas con anterioridad. Para conseguir que el paciente tome 1.500 mg/día de calcio, suele ser necesario recurrir a los suplementos farmacológicos. Asimismo, es necesario prescribir vitamina D⁹², a dosis de 400 UI/día, en los pacientes de edades inferiores a 60-65 años y a dosis de 800 UI/día en los enfermos de edad superior. Estas medidas, aplicadas a lo largo de un año, podrían ser suficientes si previamente se hubiera planificado que la duración del tratamiento con glucocorticoides va a ser inferior a 3 meses, circunstancia poco habitual.

Si se presupone que la terapéutica glucocorticoidea va a durar más de tres meses, o con independencia de la presunción inicial, se prolonga más allá de este tiempo, es aconsejable añadir sistemáticamente un tratamiento antirresortivo, en especial si la dosis diaria es superior a 7,5 mg de prednisona o equivalentes. Por las evidencias existentes, los bisfosfonatos citados constituyen la terapéutica de elección. Esta pauta de actuación también debería aplicarse en aquellos casos en que el clínico contacta por primera vez con un paciente que crónicamente ha recibido glucocorticoides y al que nunca se ha prescrito un tratamiento encaminado a disminuir la pérdida ósea.

Es aconsejable practicar una densitometría antes de iniciar la terapéutica glucocorticoidea o en los primeros días tras su instauración; asimismo, se debería realizar en el primer contacto con el paciente

afecto de una enfermedad autoinmune sistémica que ha seguido un tratamiento glucocorticoideo prolongado. Cabe tener presente que en la toma de decisiones la densitometría no juega un papel tan relevante como en el ámbito de la osteoporosis posmenopáusica. La relación DMO-riesgo de fractura no es aquí tan estrecha, fundamentalmente como consecuencia de la acción nociva de los glucocorticoides sobre la calidad del hueso. No obstante, el estado de la masa ósea puede matizar la pauta de intervención. Así, aunque la terapéutica glucocorticoidea no fuera a durar más de tres meses, ante una DMO inicial baja, podría contemplarse la posibilidad de instaurar tratamiento con bisfosfonatos. O a la inversa, si la DMO de partida fuera estrictamente normal, a pesar de que la duración prevista del tratamiento con glucocorticoides fuera superior a tres meses, podría considerarse la posibilidad de intervenir sólo con la aplicación de las medidas no farmacológicas y con la administración de calcio y vitamina D, especialmente si los glucocorticoides no van a administrarse a dosis altas.

Con independencia de la opción elegida, una vez transcurrido un año de tratamiento, se debería practicar una nueva evaluación densitométrica. Si el paciente sigue recibiendo glucocorticoides y se observa ganancia ósea o una pérdida no superior al 3%, se continuará con el tratamiento instaurado; si por el contrario, la pérdida es superior a esa cifra, se considerará la posibilidad de cambiar la opción inicial. Se aconseja seguir practicando una densitometría de control cada año o a lo sumo cada dos años mientras el paciente esté sometido a terapéutica glucocorticoidea, y plantearse ante cada resultado la conveniencia o no de cambiar el tratamiento. Probablemente también deba contemplarse la posibilidad de un cambio si a lo largo del seguimiento aparece una fractura de naturaleza osteoporótica.

Si el enfermo ya no recibe glucocorticoides, el manejo ulterior se decidirá a partir de los resultados obtenidos en la densitometría de control, pero ya utilizando los mismos criterios que cada clínico aplique en los pacientes que no están sometidos a tratamiento glucocorticoideo.

En los pacientes con una enfermedad de larga duración y que nunca hayan recibi-

do tratamiento con glucocorticoides, es aconsejable practicar una evaluación densitométrica al menos en una ocasión, especialmente en las mujeres posmenopáusicas y en los enfermos de edad avanzada. En virtud de los resultados observados, se decidirá la estrategia ulterior.

La dificultad de acceso a la densitometría no debería ser un factor limitante de la intervención. En este contexto, tratar únicamente teniendo en cuenta los factores de riesgo es una actuación perfectamente válida.

La idea de ofrecer *osteoprotección* debe impregnar la actuación del clínico que controla pacientes con una enfermedad autoinmune sistémica. Es nuestra responsabilidad difundir la información existente y aumentar la concienciación sobre el problema de la osteoporosis en estos enfermos con la finalidad de conseguir incrementar el actual grado de intervención⁹³.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Sánchez JL. Enfermedades autoinmunitarias. En: Rozman C, editor. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2735-41.
- Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum.* 2006;55:873-7.
- Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 Patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol.* 2001;28:2289-93.
- Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravallesse EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.* 2005; 208:228-51.
- Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Peeters Aj, et al. Bone mineral density in patients recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* En prensa 2007.
- Roig Escofet D. Artritis reumatoide. En: Rozman C, editor. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1000-11.
- Hofbauer LC, Heufelder AE, Erben RG. Osteoprotegerin, RANK, and RANK ligand: the good, the bad, and the ugly in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:685-7.
- Neumann E, Gay S, Muller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2960-7.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan C, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2-12.
- Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007;170; 427-35.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423: 337-42.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004;292:490-5.
- Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallesse EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1068-76.
- Wu Y, Liu J, Feng X, Yang P, Xu X, Hsu HC, et al. Synovial fibroblasts promote osteoclast formation by RANKL in a novel model of spontaneous erosive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3257-68.
- Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000;43:250-8.
- Miranda-Carus ME, Benito-Miguel M, Balsa A, Cobo-Ibáñez T, Pérez de Ayala C, Pascual-Salcedo D, et al. Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 1151-64.
- Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-27.
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1772-7.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000;106:1481-8.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282-90.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12.
- Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:118-24.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:23-7.
- Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 1254-60.
- Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:2077-82.
- Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1455-60.
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1085-9.
- Pérez-Edo L, Díez-Pérez A, Marínoso L, Valls A, Serrano S, Carbonell J. Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31: 285-90.
- Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:741-9.
- 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.
- Nolla JM, Fiter J, Gómez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig Escofet D. Estudio de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con dosis bajas de glucocorticoides. *Med Clin (Barc).* 2000;114:452-3.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequency and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2776-84.
- Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gómez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodríguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006;33:1472-5.
- De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1375-83.
- Alonso-Bartolomé P, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Insufficiency

- fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:413-20.
37. Peris P. Stress fractures in rheumatological practice: clinical significance and localizations. *Rheumatol Int.* 2002;22:77-9.
 38. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:515-22.
 39. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1546-8.
 40. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:420-7.
 41. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495-9.
 42. Herrak P, Gortz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, et al. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2327-37.
 43. Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, et al. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2338-46.
 44. Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6:1041-50.
 45. Arnal Guimerá C. Artritis idiopática juvenil. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1008-11.
 46. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children. Impact of the underlying disease. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl 2:S166-74.
 47. Valta H, Lahdene P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:831-6.
 48. Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:1642-5.
 49. French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O'Fallon WM, Khosla S, et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol.* 2002;29:1065-70.
 50. Vilardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso sistémico. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1092-8.
 51. Lane NE. Therapy insight: osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:562-9.
 52. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:274-6.
 53. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol.* 1995;34:742-6.
 54. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2044-50.
 55. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum.* 1999;42:882-90.
 56. Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, Bonnin R, Navarro MA, Moga I. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5:623-6.
 57. Lee C, Ramsay-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:363-85.
 58. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:111-3.
 59. Borba VZ, Matos PG, da Silva Viana PR, Fernandes A, Sato EI, Lazaretti-Castro M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2005;14:529-33.
 60. Ramsey-Goldman R, Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2338-41.
 61. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Chadha AB, et al. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology.* 2006;45:53-60.
 62. Coll Daroca J, Ramos Casals M. Síndrome de Sjögren. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1103-5.
 63. Yang YS, Peng CH, Sia SK, Huang CN. Acquired hypophosphatemia osteomalacia associated with Fanconi's syndrome in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:593-7.
 64. Saoud B, Bahiri R, Benbouazza K, Bzami F, Guedira N, Hajaj-Hassouni N. Osteomalacia revealing Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2005;72:594-5.
 65. Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch Intern Med.* 2004;164:905-9.
 66. Vilardell Tarrés M, Fonollosa Pla V. Esclerodermia. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1099-103.
 67. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samarra AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:180-4.
 68. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin exp Rheumatol.* 2004;22:313-8.
 69. Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldright JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:384-7.
 70. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:678-82.
 71. Kanterewicz Binstock E. Miopatías inflamatorias. En: Blanco García F, Carreira Delgado P, Martín Mola E, Mulero Mendoza J, Navarro Sarabia F, Olivé Marqués A, et al, editores. *Manual SER de las enfermedades reumáticas.* Madrid: Panamericana; 2004. p. 224-30.
 72. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Vanesa A, Gergely L, Danko K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:83-8.
 73. Tau C, Russo R. Severe osteoporosis with vertebral crushes in juvenile dermatomyositis. Effects of oral alendronate therapy. *Medicina (B Aires).* 2007;67:53-6.
 74. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, Iosievsky G, Brik R. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2004;31:981-5.
 75. Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual X-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2294-8.
 76. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodman AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:228-51.
 77. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-503.
 78. 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;17:8-19.
 79. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:733-57.
 80. Compston JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:78-84.
 81. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemare S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.

82. 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 fractures in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 202-11.
83. Emkey R, Delmas PD, Goemare S, Liberman VA, Poubelle PE, Daifotis AG, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1102-8.
84. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:675-84.
85. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2309-18.
86. Reid DM, Hughes RA, Laan RFM, 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. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006-13
87. 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;67:277-85.
88. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337: 382-7.
89. Guesens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclic etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long-term corticosteroid treatment: a double blind, randomized, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:724-7.
90. Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol.* 2000;27:2424-31.
91. Silverman S. Adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:721-31.
92. Amin S, La Valley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1512-21.
93. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Becker A, Melton ME, Freeman A, et al. Challenges in improving the quality of osteoporosis care for long-term glucocorticoid users: a prospective randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167: 591-6.