

## Riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con corticoides orales crónicos

### Risk of fractures in patients with rheumatic diseases in treatment with chronic oral corticosteroids

Mercedes Cecilia Cordoba<sup>1</sup> , Ana M. Bertoli<sup>2</sup>.

1.Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Medicina Interna.

2. Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Reumatología.

Correspondencia: Mercedes Cecilia Córdoba, Servicio de Medicina Interna. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Jacinto Ríos 554, piso 7, Córdoba 5000, Argentina;

email: cecordoba26@gmail.com.

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El tratamiento con glucocorticoides es necesario como puente de otros fármacos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Evaluar el riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento crónico con glucocorticoides nos permite instaurar tratamiento a tiempo para prevenir esta complicación con alto impacto en la calidad de vida.

**OBJETIVO:** Evaluar el riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas expuestos a uso crónico de corticoides orales en una clínica privada de Córdoba.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, analítico. Se evaluaron los pacientes, mayores de 18 años, ambulatorios, con diagnóstico de enfermedades reumáticas en tratamiento con corticoides orales (dosis >5 mg de prednisona o equivalente) por al menos tres meses, mediante revisión de historias clínicas en Clínica Universitaria Reina Fabiola. Las características de la muestra de pacientes se reportaron con estadística descriptiva. Las variables asociadas a la presencia de fracturas se analizaron con regresión logística uní y multivariada, el nivel de significancia asignado fue  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS1 22.0.

**RESULTADOS:** La muestra estuvo conformada por un total de 110 pacientes, de los cuales 56 presentaban diagnóstico de enfermedades reumáticas y 55 controles. Los pacientes tenían una edad media (desviación estándar - DE) de 58.95 (14.51) años, de ellos en su mayoría fueron del sexo femenino 94 (85.5 %). Entre los pacientes con enfermedad reumática los diagnósticos fueron: artritis reumatoide 38 (35%), artritis seronegativas 7 (7%), lupus eritematoso sistémico 7 (7%), polimialgia reumática 2 (2%) y vasculitis 1 (0.9%). Cincuenta y seis pacientes recibieron terapia con corticoides, de los cuales 43 (39%) tenían una dosis media 2.5 -7.5 mg/día, 9 (8%) dosis alta > 7.5 mg/día y 4 (3.5%) una dosis baja menos de 2.5 mg/día. En cuanto al tiempo de tratamiento tuvieron una Me de 2.5 meses IRC 18 meses. La presencia de fracturas se encontró en 22 (20%) pacientes en el total de la muestra a los 18 meses. En el grupo de pacientes con corticoides orales y enfermedad reumática, la presencia de fracturas vertebrales fue de 9 (16%) y de fracturas no vertebrales de 8 (14.2%), mientras que en el grupo control hubo sólo 1 (1.8%) fractura vertebral y 4 (7.4%) no vertebrales. En relación a las variables asociadas a riesgo de fracturas en el análisis multivariado se encontró que tanto la edad 1.06 (IC 95% = 1.02-1.11), el tiempo de tratamiento con corticoides 1.02 (IC 95% 1.00-1.04) y la presencia de enfermedad reumática 1.85 (IC 95% 1.06-3.22) aumentan el riesgo relativo de fracturas. En cuanto a la presencia de fracturas vertebrales las variables asociadas al aumento del riesgo relativo fueron la edad 1.12 (IC 95% 1.03-1.20), la dosis de corticoides orales 5.84 (IC 95% 1.84-18.55), siendo las dosis altas las que mostraron diferencia significativas con un OR 6.58 (IC 95% 1.33-20.68) y el índice de masa corporal bajo

80.15 (IC 95% 3.18-216.63) y en las no vertebrales fueron la edad 1.03 (IC 95% 1.00-1.08) y el tiempo de tratamiento con corticoides 1.02 (IC 95% 1.00-1.04).

**CONCLUSIONES:** La OP inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de OP secundaria, y se asocia a la presencia de fracturas hasta en un 30-50% de casos. El riesgo de fracturas depende de factores como edad, DMO previa, dosis diaria y acumulada de glucocorticoides y enfermedad subyacente. Nuestro estudio demuestra que la terapia crónica con glucocorticoides aumento el riesgo de fracturas con un OR 1.02, asociadas con el aumento de la edad OR 1.06 y la presencia de enfermedad reumática OR 1.85. Siendo las dosis altas mayores a 7.5 mg/día y el IMC bajo las variables independientes asociadas a riesgo de fractura vertebral.

**Palabras claves:** Osteoporosis, enfermedades reumáticas, corticoides, fracturas.

## Abstract

**INTRODUCTION:** Glucocorticoid treatment is necessary as a bridge for other drugs in the treatment of rheumatic diseases. Assessing the risk of fractures in patients with rheumatic diseases in chronic glucocorticoid treatment allow us to establish treatment in time to prevent this complication with a high impact on the quality of life.

**OBJECTIVES:** To evaluate the risk of fractures in patients with rheumatic diseases exposed to chronic use of oral corticosteroids in a private hospital in Córdoba.

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, retrospective, case-control study, analytical. Patients, over 18 years of age, outpatient, with a diagnosis of rheumatic diseases treated with oral corticosteroids (doses > 5 mg of prednisone or equivalent) for at least three months, will be evaluated by reviewing medical records at the Clínica Universitaria Reina Fabiola. The characteristics of the patient sample were reported with descriptive statistics. The variables associated with the presence of fractures were analyzed with uni and multivariate logistic regression, the level of significance assigned was  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed using the SPSS1 22.0 program.

**RESULTS:** The sample consisted of a total of 110 patients, of which 56 had a diagnosis of rheumatic diseases and 55 controls. The patients had a mean age (standard deviation - SD) of 58.95 (14.51) years, most of them female 94 (85.5%). Among the patients with rheumatic disease the diagnoses were: rheumatoid arthritis 38 (35%), seronegative arthritis 7 (7%), systemic lupus erythematosus 7 (7%), polymyalgia rheumatica 2 (2%) and vasculitis 1 (0.9%). Fifty-six patients received corticosteroid therapy, of which 43 (39%) had a medium dose 2.5 -7.5 mg / day, 9 (8%) high dose > 7.5 mg / day and 4 (3.5%) a lower dose less 2.5 mg / day. As for the treatment time, they had a 2.5-month IQR 18 months. The presence of fractures was found in 22 (20%) patients in the total sample at 18 months. In the group of patients with oral corticosteroids and rheumatic disease, the presence of vertebral fractures was 9 (16%) and non-vertebral fractures of 8 (14.2%), while in the control group there was only 1 (1.8%) fracture vertebral and 4 (7.4%) non-vertebral. Regarding the variables associated with fracture risk in the multivariate analysis, it was found that both age 1.06 (95% CI = 1.02-1.11), time of treatment with corticosteroids 1.02 (95% CI 1.00-1.04) and the presence of rheumatic disease 1.85 (95% CI 1.06-3.22) increase the relative risk of fractures. Regarding the presence of vertebral fractures, the variables associated with the increase in relative risk were age 1.12 (95% CI 1.03-1.20), the dose of oral corticosteroids 5.84 (95% CI 1.84-18.55), with high doses being that showed significant difference with an OR 6.58 (95% CI 1.33-20.68) and body mass index under 80.15 (95% CI 3.18-216.63) and in non-vertebral patients were age 1.03 (95% CI 1.00-1.08) and the time of treatment with corticosteroids 1.02 (95% CI 1.00-1.04).

**CONCLUSIONS:** Glucocorticoid-induced OP is the most frequent cause of secondary OP, and is associated with the presence of fractures in up to 30-50% of cases. The risk of fractures depends on factors such as age, previous BMD, daily and cumulative dose of glucocorticoids and underlying disease. Our study demonstrates that chronic glucocorticoid therapy increases the risk of fractures with an OR 1.02, associated with increasing OR 1.06 age and the presence of OR 1.85 rheumatic disease. The high doses being greater than 7.5 mg / day and the BMI under the independent variables associated with the risk of vertebral fracture.

**Keywords:** Osteoporosis, rheumatic diseases, corticosteroids, fractures.

## Introducción

La osteoporosis es una patología que afecta el sistema esquelético y se caracteriza por una baja

densidad mineral ósea y un deterioro estructural del tejido óseo. Esta enfermedad está asociada con un alto riesgo de fracturas que comprometen

seriamente la calidad de vida. La incidencia de osteoporosis es actualmente mayor debido al aumento de la esperanza de vida en el mundo<sup>1</sup>. Los medicamentos como los glucocorticoides (GC) se utilizan ampliamente para tratar diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) y el lupus sistémico eritematoso (SLE). Las encuestas comunitarias indican que del 0,2 al 0,5% de la población general puede recibir terapia con GC<sup>2</sup>.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP) es la causa más común de osteoporosis secundaria, la causa más común antes de los 50 años de edad, y la causa iatrogénica más común de la enfermedad<sup>3</sup>.

El tratamiento con GC se asocia con un mayor riesgo de fracturas, elevándose hasta en un 75% en los primeros tres meses de tratamiento. También se asocia a una disminución rápida en la densidad mineral ósea (DMO) y del volumen óseo trabecular (TBV). Este último se reduce un 25% luego de cinco a siete meses de terapia con GC<sup>4</sup>. La dosis relacionada con efecto óseo deletéreo es usualmente de 5 mg de prednisona diaria o su equivalente por más de tres meses<sup>5-6</sup>. Por lo contrario, el uso intermitente de ciclos cortos de glucocorticoides a dosis de hasta 15 mg día de prednisona en enfermedades crónicas como la artritis reumatoidea, no se ha relacionado con pérdida de masa mineral ósea<sup>7</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que la densidad ósea del paciente y el grado de pérdida durante la terapia con corticoides no siempre predicen la magnitud del riesgo de fracturas. El riesgo de fractura puede ser mayor para un grado dado de pérdida ósea con tratamiento con corticoides orales que con osteoporosis posmenopáusica. Algunos estudios epidemiológicos, generalmente pequeños, han examinado la asociación entre los corticoides orales y el riesgo de fractura. En los dos más grandes, el riesgo de fractura aumentó entre 50% y 100% en los usuarios de corticoides orales. Estos estudios no proporcionan información sobre la relación entre la dosis y la duración del uso de corticoides orales y el riesgo de fractura<sup>8-10</sup>.

## Objetivo

Evaluar el riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas expuestos a uso crónico de corticoides orales en comparación con pacientes no expuestos a uso crónico de los mismos.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, analítico, en el que se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad reumática autoinmune/inflamatoria en tratamiento con glucocorticoides orales (dosis  $\geq$  2.5 mg de prednisona o equivalente) por al menos tres meses y pacientes del grupo control sin tratamiento previo, que fueron apareados por edad ( $>$  5 años), género e iguales criterios de exclusión que los pacientes del grupo con glucocorticoides. Los mismos fueron seleccionados temporáneamente a los pacientes del grupo con glucocorticoides y seguidos por igual tiempo. El seguimiento se estableció desde el inicio del uso de corticoides hasta que sufrieran una fractura o hasta los 18 meses de seguimiento. Para el diagnóstico de fracturas se tuvo en cuenta el antecedente clínico y/o los estudios radiográficos.

Se analizaron las historias clínicas de pacientes adultos de ambos sexos que recibieron asistencia médica entre el 2016 y el 2018 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola en la Ciudad de Córdoba.

### Criterios de exclusión:

-Diagnóstico de enfermedad ósea metabólica.

### Variables a consignar:

- 1) Demográficas:
  - a) Edad
  - b) Sexo
- 2) Factores de riesgo clínicos para fracturas:
  - a) Fracturas previas.
  - b) Historia familiar de osteoporosis y/o fractura de cadera.
  - c) Déficit de vitamina D ( $<$  30 ng/ml).
  - d) Bajo peso: Índice de masa corporal  $<$  20 kg/m<sup>2</sup>.
  - e) Tabaquismo.
  - f) Menopausia.
  - g) Menopausia precoz ( $<$ 45 años).
  - h) Presencia de enfermedad reumatológica autoinmune/inflamatoria: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, dermatopolimiositis, vasculitis.
- 3) Dosis de corticoides orales:
  - a) Dosis bajas: menos de 2.5 mg/día.

- b) Dosis media: 2.5 – 7.5 mg/día.
- c) Dosis altas: > 7.5 mg/día.
- 4) Tiempo en tratamiento con corticoides (meses).
- 5) Tipo de fracturas:
  - a) Vertebrales
  - b) No vertebrales
    - 1. Fémur distal.
    - 2. Cuello femoral.
    - 3. Pelvis.
    - 4. Antebrazo.
    - 5. Húmero.

**Análisis Estadístico:** Las características de la muestra de pacientes se reportará con estadística descriptiva. Las variables asociadas a la presencia de fracturas se analizarán con regresión logística uní y multivariada, el nivel de significancia asignado fue  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS1 22.0 para Windows.

**Aspectos Éticos:** Se tuvo cuenta la confidencialidad de los datos y los recaudos éticos en base a la Declaración de Helsinki (2008), la ley de confidencialidad de datos personales (25.326), el sistema de evaluación, registro y fiscalización de las investigaciones en salud (ley 9694 de Córdoba) y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación en Salud de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.). Cabe destacar que ésta investigación se realizó con datos de pacientes que ya obitaron, no se llevarán a cabo estudios adicionales a ningún paciente.

## Resultados

La muestra estuvo conformada por un total de  $n=110$  pacientes, de los cuales 56 presentaban diagnóstico de enfermedades reumáticas y 55 controles. Los pacientes tenían una edad media de desviación estándar - DE) de 58.95 (14.51) años, de ellos en su mayoría fueron del sexo femenino 94 (85.5 %).

Con respecto a los factores de riesgo clínicos para fracturas, encontramos que, 65 (68.2%) de los pacientes tenía historia familiar de osteoporosis y sólo 5 (4.5%) una historia familiar de fractura de cadera, 16 (14.5%) presentaban fracturas previas, 71 (64.5%) tenían déficit de vitamina D y menopausia. Índice de masa corporal bajo lo presentaron 5 (4.5%), tabaquismo en 35 (31.8%) y menopausia precoz 9 (8.2%) de los pacientes.

Entre los pacientes con enfermedad reumática los diagnósticos fueron: artritis reumatoide 38 (35%), artritis seronegativas 7 (7%), lupus eritematoso sistémico 7 (7%), polimialgia reumática 2 (2%) y vasculitis 1 (0.9%). Cincuenta y seis pacientes recibieron terapia con corticoides, de los cuales 43 (39%) tenían una dosis media 2.5 -7.5 mg/día, 9 (8%) dosis alta > 7.5 mg/día y 4 (3.5%) una dosis baja menos de 2.5 mg/día. En cuanto al tiempo de tratamiento tuvieron una Me de 2.5 meses IRC 18 meses. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características del grupo de corticoides orales y control.

Variable	TOTAL=110	GRUPO CON CORTICOIDES=56	GRUPO CONTROL=54
	N(%) o Media DE	N(%) o Media DE	N(%) o Media DE
Edad	58.95 (14.51)	53.28 (15.87)	64.50 (10.13)
Género			
Femenino	94 (85.5)	48 (86)	46 (85)
Masculino	16 (14.5)	8 (14)	8 (15)
Tratamiento con Glucocorticoides	56 (51)	56 (51)	-
Uso de GC	54 (49)	-	54 (49)
No uso de GC	-	-	-
Dosis de glucocorticoides			
Baja (< 2.5 mg día)	4 (3.6)	4 (3.6)	-
Media 2.5 -7.5 mg/día	43 (39.1)	43 (39.1)	-
Alta > 7.5 mg/día	9 (8.2)	9 (8.2)	-
Presencia de enfermedad reumática	56 (51)	56 (51)	-
Fracturas previas			
Presencia de fractura	16 (14.5)	7 (12.5)	9 (17)
No fractura	94 (85.5)	49 (87.5)	46 (84)
Historia familiar de osteoporosis	75 (68.2)	41 (73)	34 (63)
Déficit de vitamina D	71 (64.5)	35 (63)	36 (67)
IMC bajo	5 (4.5)	3 (5.4)	2 (4)
Tabaquismo	35 (31.8)	18 (32)	17 (32)
Menopausia	61 (55.5)	21 (37.5)	40 (74)
Menopausia precoz	9 (8.2)	5 (9)	4 (7.4)

\*GC: glucocorticoides orales

## Análisis de la presencia de fracturas

La presencia de fracturas en general, tanto vertebrales como no vertebrales, estuvo presente en 22 (20%) pacientes en el total de la muestra a los 18 meses.

En el grupo de pacientes con corticoides orales y enfermedad reumática, la presencia de fracturas vertebrales fue de 9 (16%) y de fracturas no vertebrales de 8 (14.2%), mientras que en el grupo control hubo sólo 1 (1.8%) fractura vertebral y 4 (7.4%) no vertebrales. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Presencia de fracturas entre pacientes con corticoides orales y controles a los 18 meses.

Variable	GRUPO CON CORTICOIDES N (%)	GRUPO CONTROL N (%)
Fracturas vertebrales	9 (16.0)	1 (1.8)
Fracturas No vertebrales	8 (14.2)	4 (7.4)
Fémur distal	1 (1.7)	-
Cuello femoral	1 (1.7)	-
Antebrazo	5 (8.9)	3 (5.6)
Húmero	1 (1.7)	1 (1.8)
Total	17 (30.3)	5 (9.2)

En relación a las variables asociadas a riesgo de fracturas en el análisis multivariado, tomando como variable dependiente la presencia de fracturas, se encontró que tanto la edad 1.06 (IC 95%= 1.02-1.11), el tiempo de tratamiento con corticoides 1.02 (IC 95% 1.00-1.04) y la presencia de enfermedad reumática 1.85 (IC 95% 1.06-3.22) aumentan el riesgo relativo de fracturas en nuestra muestra. (Tabla 3).

En cuanto a la presencia de fracturas vertebrales las variables asociadas al aumento del riesgo relativo fueron la edad 1.12 (IC 95% 1.03-1.20), la dosis de corticoides orales 5.84 (IC 95% 1.84-18.55), siendo las dosis altas las que mostraron diferencia significativas con un OR 6.58 (IC 95% 1.33-20.68) y el índice de masa corporal bajo 80.15 (IC 95% 3.18-216.63). En las fracturas no vertebrales, la edad 1.03 (IC 95% 1.00-1.08) y el tiempo de tratamiento con corticoides 1.02 (IC 95% 1.00-1.04) fueron los factores independientes de riesgo de fractura. (Tabla 4).

**Tabla 3.** Factores asociados a fracturas en general

Variables asociadas a:	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p
Fracturas				
Edad	1.04 (1.00-1.07)	0.023	1.06 (1.02-1.11)	0.002
Tratamiento con corticoides	2.95 (1.16-7.50)	0.0230.001		
Tiempo de tratamiento con corticoides	1.03 (1.01-1.04)	0.001	1.02 (1.00-1.04)	0.025
Dosis de corticoides	1.74 (1.14-2.63)	0.009		
Dosis media de corticoides	2.45 (1.01-5.94)	0.047		
Presencia de enfermedad reumática	3.10 (1.22-7.88)	0.017	1.85 (1.06-3.22)	0.029
Historia familiar de osteoporosis	3.42 (1.08-10.83)	0.036		

**Tabla 4.** Factores asociados a fracturas vertebrales y no vertebrales.

Variable asociadas a:	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p
Fracturas vertebrales				
Edad	1.07 (1.01-1.14)	0.018	1.12 (1.03-1.20)	0.004
Tratamiento con corticoides	10.14 (1.23-83.12)	0.031		
Tiempo de tratamiento con corticoides	1.02 (1.00-1.05)	0.005		
Dosis de corticoides	3.09 (1.35-7.03)	0.007	5.84 (1.84-18.55)	0.003
Dosis altas de corticoides	6.71 (1.37-32.74)	0.018	6.58 (1.33-20.68)	0.018
Presencia de enfermedad reumática	10.56 (1.29-86.54)	0.031		
IMC bajo	21.00 (2.99-147.09)	0.002	80.15 (3.18-216.63)	0.008
Fracturas no vertebrales				
Edad	1.03 (1.00-1.06)	0.11	1.03 (1.00-1.08)	0.066
Tiempo de tratamiento con corticoides	1.02 (1.00-1.04)	0.010	1.02 (1.00-1.04)	0.015
Dosis media de corticoides	2.85 (1.05-7.71)	0.039		
Historia familiar de osteoporosis	6.02 (1.26-28.61)	0.024		

## Discusión

Los resultados de este estudio demuestra que el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, aumenta durante el tratamiento con corticoides orales, en particular con el tiempo de tratamiento, con una tasa de riesgo relativo de 1.02 (IC 95% 1.00-1.04), un aumento del riesgo de fractura también se asoció a la edad con un 1.06 (IC 95% 1.02-1.11) y la presencia de enfermedad reumática 1.85 (IC 95% 1.06-3.22), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. En nuestra muestra se presentaron un total de diecisiete (30.3) fracturas para el grupo con corticoides y sólo cinco (9.2) en el grupo control durante los 18 meses de seguimiento.

En el análisis de las fracturas vertebrales se encontró que hubo un aumento de la tasa de riesgo relativo en cuanto a la dosis de corticoides orales, particularmente las dosis altas > 7.5 mg/día, con un 5.84 (IC 95% 1.84-18.55) de las mismas, así como también el índice de masa corporal bajo un 80.15 (IC 95% 3.18-216.63) y la edad 1.12 (IC 95% 1.03-1.20). Esto es consistente a lo publicado en la literatura, Van Staa et al.<sup>8</sup> En un estudio de cohorte retrospectivo en el Reino Unido, que incluyó a 244.235 usuarios de corticoides orales y 244.235 controles, evaluó el riesgo de fractura de los pacientes expuestos a corticoides orales en dosis diarias, encontrando que la tasa relativa de fractura no vertebral durante el tratamiento con corticoides orales fue de 1.33 (IC 95% 1.29-1.38) y que de fractura vertebral fue de 2.60 (IC 95% 2.31-2.92), también encontró que estos riesgos de fractura aumentaron poco después del inicio del tratamiento con corticoides orales, sobre todo mayor incidencia con dosis altas y se invirtieron hacia los niveles basales después de la interrupción de los mismos.

Con respecto a las fracturas no vertebrales, las más frecuentes fueron las de antebrazo (8.9), y los factores de riesgo relativo fueron: la edad 1.03 (IC 95% 1.00-1.08) y el tiempo de tratamiento con corticoides 1.02 (IC 95% 1.00-1.04), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dosis de corticoides ni el sexo. Vestergaard P. et al.<sup>11</sup> En su estudio de casos y controles en una población de Dinamarca, sobre el uso de corticoides y fractura de cadera, encontró un mayor riesgo de fractura para los usuarios de corticoides, con el aumento de la dosis acumulativa, también encontró mayor riesgo cuando la población se estratificó por edad, género y tipo de corticoide (tópico o sistémico).

Un extenso meta análisis identificó 23 estudios sobre la asociación entre el uso de corticoides y el riesgo de fractura<sup>12</sup>. Casi todos los estudios informaron mayores riesgos de fractura en los usuarios de corticoides orales en comparación con los no usuarios, y pérdida de densidad mineral ósea. Estos efectos pueden ser sustancialmente reversibles después de interrumpir la terapia y son independientes de la enfermedad subyacente, la edad y el sexo, aunque el mayor riesgo no alcanzó significación estadística en algunos de los estudios más pequeños.

En un estudio realizado por Rentero M et al<sup>13</sup>, en donde se analizó la prevalencia de fracturas en mujeres con artritis reumatoide y / o lupus eritematoso sistémico en terapia crónica con glucocorticoides, hallaron que después de ajustar por diversas covariables, incluidos la edad y los diagnósticos de AR y LES, los pacientes con cualquier fractura no vertebral principal autoinformada tenían una dosis de corticoides acumulada mayor que aquellos sin estas fracturas. Por lo tanto, la terapia crónica con corticoides parece estar asociada con un mayor riesgo de fracturas no vertebrales autoinformadas en esta población de pacientes.

En relación a los factores de riesgo para osteoporosis evaluados en nuestra población los más frecuentes fueron: historia familiar en un 68.2%, déficit de vitamina D (64.5%) y la presencia de menopausia (55.5%). La edad fue un factor de riesgo independiente para la presencia de fracturas y el índice de masa corporal bajo para fracturas vertebrales. Resultados similares fueron publicados en un estudio realizado por Balderramo D et al<sup>14</sup>, en donde el aumento de la edad y un menor peso corporal se relacionó con la pérdida de masa ósea y por consiguiente con el incremento del riesgo de fracturas.

Con respecto a los factores que podrían causar o aumentar los riesgos de fracturas, varios estudios han demostrado que los pacientes con artritis reumatoide, lupus y espondilitis anquilosante presentan un mayor riesgo de osteoporosis y/o fracturas<sup>15-16</sup>, pero también está demostrado que la administración de glucocorticoides, es la principal causa de osteoporosis secundaria<sup>2</sup>, ya que no sólo aumenta el riesgo de fractura al reducir la DMO, sino también reduciendo la calidad ósea a través de cambios microarquitectónicos<sup>17-18</sup>.

Por lo tanto, en el estudio de Angeli et al<sup>19</sup>. Concluyeron que la artritis reumatoide probablemente contribuye al riesgo de fracturas, aunque estos investigadores no pudieron analizar el impacto potencial de la terapia con

glucocorticoides versus artritis reumatoide sobre el riesgo de fractura, mientras que Van Staa et al<sup>20</sup>. Afirmó que el mayor riesgo de fractura se debe a una combinación de actividad de AR y terapia con glucocorticoides.

## Conclusión

La OP inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de OP secundaria, y se asocia a la presencia de fracturas hasta en un 30-50% de casos. El riesgo de fracturas depende de factores como edad, DMO previa, dosis diaria y acumulada de glucocorticoides y enfermedad subyacente. La pérdida de DMO es rápida, sobre todo en los 6- 12 primeros meses, incluso con dosis bajas de glucocorticoides.

Nuestro estudio demuestra que la terapia crónica con glucocorticoides aumento el riesgo de fracturas con un OR 1.02, asociadas con el aumento de la edad y la presencia de enfermedad reumática. Siendo las dosis altas mayores a 7.5 mg/día y el IMC bajo las variables independientes asociadas a riesgo de fractura vertebral.

Este estudio permitirá evaluar el riesgo de fracturas en este grupo de pacientes y valorar iniciar tratamiento lo antes posible para evitar posibles complicaciones por fracturas, sobre todo vertebrales, lo que afecta la calidad de vida, con gran impacto en la salud. Asimismo, se debe utilizar la dosis más baja posible de glucocorticoides y durante el menor tiempo necesario.

## Bibliografía

1. Posada AF, Aguirre HD, Casallas JCG, Patino~ JDL, Onate ~ RV. Nuevas terapias en osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol.* 2016; 23:34-43.
2. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32:135-57.
3. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015; 1: e000014. doi:10.1136/rmdopen-2014- 000014
4. 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; 8:39-51.
5. Walsh L, Wong C, Pringle M, Tattersfield A. Use of oral

- corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ.* 1996; 313 (7053): 344-6.
6. Donnan PT, Libby G, Boyter AC, Thompson P. The population risk of fractures attributable to oral corticosteroids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Mar; 14(3):177-86.
  7. Ibañez M, Ortiz AM, Castrejón I, García-Vadillo JA, Carvajal I, Castañeda S, González-Alvaro I. A rational use of glucocorticoids in patients with early arthritis has a minimal impact on bone mass. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): R50.
  8. Van Staa, H.G.M. Leufkens, L. Abenhaim, B. Zhang, C. Coopers. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *Journal of bone and mineral research* Volume 15, Number 6, 2000.
  9. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995 54:49-52.
  10. Hooyman JR, Melton JL, III, Nelson AM, O'Fallon MW, Lawrence Riggs B. Fractures after rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984, 27:1353-1361.
  11. Vestergaard, P., Olsen, M. L., Paaske Johnsen, S., Rejnmark, L., Toft Sorensen, H., & Mosekilde, L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *Journal of Internal Medicine,* (2003) 254(5), 486-493.
  12. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
  13. Rentero M, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez M, Rodriguez Barrera J, Pino-Montes. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2015) 16:300.
  14. Balderramo D, Ramacciotti C, Douthat W. Factores de riesgo para osteoporosis primaria en mujeres de Cordoba, Argentina. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2004; 64: 400-406.
  15. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994; 344(8914):23-27.
  16. Ramirez J, Nieto-Gonzalez JC, Curbelo Rodriguez R, Castaneda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017.
  17. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3224.
  18. 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; 102:274-82.
  19. Angeli A, Guglielmi G, Dovoio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study bone. 2006; 39:253-99.
  20. 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.

