

# Lineamientos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pediatría

Oscar Brunetto<sup>a</sup>, Hamilton R. Cassinelli<sup>b</sup>, Graciela Espada<sup>c</sup>, Gisela L. Viterbo<sup>d</sup>, Silvia M. Meiorin<sup>e</sup>, María F. Ahumada<sup>f</sup>, Luciana Brenzoni<sup>g</sup>, María C. Maher<sup>h</sup>, Ignacio Chavero<sup>i</sup>, Luis A. Ramírez Stieber<sup>j</sup>, María L. Brance<sup>k</sup>

## RESUMEN

**Objetivo.** Proporcionar un marco para profesionales de la salud que tratan a pacientes pediátricos bajo terapia con glucocorticoides (GC) y desarrollar recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC en la población pediátrica.

**Métodos.** Un panel de expertos en enfermedades óseas y pediátricas generó una serie de preguntas PICO que abordan aspectos relacionados con la prevención y el tratamiento de osteoporosis en pacientes bajo tratamiento con GC. Siguiendo la metodología GRADE, se realizó una revisión sistemática de la literatura, se resumieron las estimaciones del efecto y se calificó la calidad de la evidencia. Luego se procedió a la votación y a la formulación de las recomendaciones.

**Resultados.** Se desarrollaron 7 recomendaciones y 6 principios generales para osteoporosis inducida por GC en población pediátrica.

**Conclusión.** Estas recomendaciones proporcionan orientación para los médicos que deben tomar decisiones en pacientes pediátricos bajo tratamiento con GC.

**Palabras clave:** guía de práctica clínica; glucocorticoides; osteoporosis; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02948>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02948.eng>

**Cómo citar:** Brunetto O, Cassinelli HR, Espada G, Viterbo GL, et al. Lineamientos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pediatría. Arch Argent Pediatr 2023;121(x):e202202948.

<sup>a</sup> División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá, División de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>c</sup> Sección Reumatología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>d</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría S.A.M.A.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>e</sup> Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>f</sup> Hospital Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreyro, Posadas, Argentina; <sup>g</sup> Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina; <sup>h</sup> Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>i</sup> Sanatorio Parque, Rosario, Argentina; <sup>j</sup> Hospital Privado de Rosario, Rosario, Argentina; <sup>k</sup> Unidad de Investigación de PANLAR (Pan American League of Associations for Rheumatology). Universidad Nacional de Rosario. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

**Correspondencia para María L. Brance:** [lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

**Aclaración:** Todos los autores participan en representación de la AAOMM (Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral), la SAO (Sociedad Argentina de Osteoporosis) y la SAR (Sociedad Argentina de Reumatología) de Argentina.

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 6-12-2022

**Aceptado:** 19-12-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## Abreviaturas

AAOMM: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

AIJ: artritis idiopática juvenil.

CMO: contenido mineral óseo.

DMO: densidad mineral ósea.

DXA: del inglés *Dual-energy X-ray Absorptiometry*

EV: endovenoso.

FAL: fosfatasa alcalina.

FV: fracturas vertebrales.

GC: glucocorticoides.

GRADE: del inglés *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (graduación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación).

IOM: del inglés *Institute of Medicine* (Instituto de Medicina).

ISCD: del inglés *International Society for Clinical Densitometry* (Sociedad Internacional de Densitometría Clínica).

LES: lupus eritematoso sistémico.

OIG: osteoporosis inducida por glucocorticoides.

PICO: del inglés *Patient-Intervention-Comparator-Outcome* (paciente-intervención-comparador-desenlace).

PTH: parathormona.

RevMan: del inglés *Review Manager*.

RTP: reabsorción tubular de fosfato.

SAO: Sociedad Argentina de Osteoporosis.

SAR: Sociedad Argentina de Reumatología.

SD: del inglés *Standard Deviation* (desviación estándar).

TBLH: del inglés *Total Body Less Head* (cuerpo entero excluida la cabeza).

VFA: del inglés *Vertebral Fracture Assessment* (evaluación de fractura vertebral).

## INTRODUCCIÓN

Si bien en la adquisición del pico de masa ósea el 60 % es de origen genético, también está influenciado por múltiples factores, como el estado nutricional, la ingesta de calcio y vitamina D, la actividad física, el nivel de movilidad, la exposición a medicamentos, la inflamación crónica y el desarrollo puberal.<sup>1</sup>

La OIG representa, dentro de las causas secundarias, una de las más frecuentes. Uno de los efectos adversos de los GC a largo plazo es la disminución de la DMO y/o el aumento de la prevalencia de fracturas por fragilidad y osteoporosis.<sup>2-5</sup> La pérdida de masa ósea, con afectación predominantemente del hueso trabecular, varía entre el 10 % y el 40 % dependiendo del sitio examinado, la duración

del tratamiento, la enfermedad de base y el GC utilizado, la dosis y el tiempo de exposición.<sup>6-8</sup> El riesgo de fractura aumenta rápidamente luego del comienzo del tratamiento con GC, seguido de una fase lenta pero continua, la cual revierte rápidamente al discontinuar el tratamiento.<sup>9</sup>

Por tal motivo, para disminuir la incidencia de fracturas por fragilidad, se requiere una intervención temprana y medidas específicas para prevenir que ocurran. Una de las estrategias en la prevención es maximizar, dentro de lo posible, el pico de masa ósea con intervenciones dirigidas a ello durante la infancia y la adolescencia, aprovechando esta ventana de oportunidad para disminuir el riesgo de fracturas.

Hay pocos estudios sobre la prevención y el tratamiento de la OIG en pediatría. Por lo tanto, el marco teórico se realizó bajo la metodología de narración descriptiva. Estas recomendaciones fueron realizadas mediante metodología GRADE.

## OBJETIVOS

Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento de la OIG en menores de 18 años que se encuentran en tratamiento con GC durante más de 3 meses.

## Destinatarios

Profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes que se encuentran bajo tratamiento con GC.

## PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La disminución de la masa ósea en niños podría aumentar el riesgo de fracturas en la niñez y, potencialmente, en la adultez como consecuencia de un pico de masa ósea subóptimo.<sup>10-15</sup> Otros estudios han mostrado evidencia del desarrollo de FV y de huesos largos con una prevalencia entre el 10 % y el 34 %.<sup>16,17</sup>

En la última década, estudios observacionales, incluido el estudio canadiense STOPP (*Steroid Associated Osteoporosis in the Pediatric Population*), han revelado principios clínico-biológicos claves sobre la OIG.<sup>18</sup>

Compeyrot-Lacassagne y col., estudiaron pacientes con LES y hallaron el 37,5 % de osteopenia y el 20,3 % de osteoporosis. Sin embargo, definieron osteopenia como la presencia de un puntaje Z entre  $\leq -1$  y  $\geq -2,5$ , y osteoporosis con un puntaje Z  $< -2,5$ , por densitometría DXA.<sup>15</sup> Otros autores encontraron

que un 19 % de los pacientes presentaron FV, con un promedio de 2,9 fracturas por paciente, el 56 % sintomáticas.<sup>17</sup>

En otro estudio en pacientes con enfermedades reumáticas, hallaron una incidencia del 12,4 % de fracturas a 3 años, siendo más alta en el primer año, y se asoció a un aumento del doble del riesgo de fractura por cada 0,5 mg/kg de aumento en la dosis promedio de GC diario.<sup>18</sup>

Marstein y col., estudiaron la masa ósea en pacientes estratificados por edad en dos grupos (<20 y ≥20 años).<sup>19</sup> Demostraron, en el primer grupo, una correlación negativa entre el uso de prednisona (uso en el seguimiento, mensual y dosis acumulativa) y el puntaje Z de columna lumbar, y con marcadores inflamatorios.

La magnitud del compromiso de la masa ósea depende de varios factores. La disminución densitométrica del puntaje Z en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento con GC es otro elemento predictor del compromiso óseo.<sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Osteoporosis en niños y adolescentes

La realización de una densitometría para la evaluación de la DMO por DXA es el método apropiado en niños y adolescentes acorde a ISCD 2019.<sup>20</sup>

Las regiones consideradas para su evaluación son la columna lumbar posteroanterior (L1-L4) y TBLH.

A diferencia de la población adulta, el diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes no debe ser realizado únicamente por un valor densitométrico. En esta población, debemos considerar además la presencia de fracturas por fragilidad. Así, el hallazgo de una o más FV por compresión es indicativo de osteoporosis en ausencia de una enfermedad local o trauma de alta energía que pudiera explicarla.

En ausencia de FV, la presencia de dos o más fracturas por fragilidad en huesos largos antes de los 10 años, o tres o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años y una DMO con puntaje  $Z \leq -2,0$  es indicativo de osteoporosis en niños y adolescentes (*Tabla 1*).

Para la evaluación de la salud ósea en pediatría, debemos integrar la historia clínica y la metodología de estudio, que se puede resumir de la siguiente forma:

- Historia clínica: antropometría, estadio puberal.
- Antecedentes y comorbilidades.
- Otras causas secundarias.
- Evaluación de laboratorio de metabolismo fosfocálcico (*Tabla 2*).
- Antecedentes de fracturas por fragilidad en huesos largos.
- Radiografía de columna dorsal/lumbar o VFA.
- DMO.

### Fracturas vertebrales

Para su evaluación, se recomienda la realización de una radiografía simple de perfil de columna dorsal y lumbar. Las recomendaciones actuales de ISCD 2019 sugieren que la VFA por DXA podría ser un sustituto de la radiografía de columna para el estudio de FV.<sup>20</sup> En ambos casos, el método sugerido para la evaluación morfométrica de las vértebras es la clasificación semicuantitativa de Genant.<sup>21</sup> En los casos en los cuales hay vértebras que no son técnicamente evaluables por VFA, o hallazgos radiográficos que no son típicos de una FV osteoporótica (sospecha de procesos inflamatorios o malignos destructivos, malformaciones congénitas, desalineaciones u otras), se sugiere realizar otro estudio por imagen como, por ejemplo, la resonancia magnética nuclear.

**TABLA 1. Interpretación de la densidad mineral ósea en pediatría**

#### OSTEOPOROSIS

Presencia de una o más fracturas vertebrales por fragilidad.

Presencia de dos o más fracturas por fragilidad en huesos largos antes de los 10 años, y DMO con puntaje  $Z \leq -2,0$ .

Presencia de tres o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años, y DMO con puntaje  $Z \leq -2,0$ .

#### BAJA MASA ÓSEA O BAJA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Presencia de un puntaje Z en CMO o DMO menor a  $-2,0$  SD.

DMO: densidad mineral ósea.

CMO: contenido mineral óseo.

SD: desviación estándar.

**TABLA 2. Determinaciones bioquímicas para evaluación del metabolismo fosfocálcico**

|  |
|--|
| Hemograma completo. Eritrosedimentación. PCR                           |
| Uremia. Creatininemia. Aclaramiento de creatinina                      |
| Pruebas de función hepática  |
| Ac antitransglutaminasa. Ac antiendomiso. Ac antigliadina              |
| Determinación de IgA sérica  |
| TSH T4 libre   |
| Calcemia total e iónica. Albuminemia. Fosfatemia. Magnesemia. FAL. PTH |
| Determinación de vitamina 25(OH)D                                      |
| Orina de 24 horas: calciuria. Creatininuria. Fosfaturia, RTP           |

PCR: proteína C-reactiva.

Ac: anticuerpos.

IgA: inmunoglobulina A.

TSH: tirotopina.

T4: tiroxina.

FAL: fosfatasa alcalina.

PTH: parathormona.

RTP: reabsorción tubular de fosfato.

### Seguimiento densitométrico

La realización de la densitometría ósea por DXA se debe realizar con intervalos de 6-12 meses acorde a cada caso. Es importante recordar que, en niños con baja estatura o retraso en el crecimiento, los resultados de la DMO y CMO de columna vertebral y TBLH deben ajustarse para su correcta interpretación, utilizando la puntuación Z de altura.

### RECOMENDACIONES PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

#### Metodología

La formulación de las recomendaciones sobre prevención y tratamiento se desarrolló bajo metodología GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) (Material suplementario 1).<sup>22</sup>

**Participación.** Estas recomendaciones han sido elaboradas por expertos en representación de tres sociedades científicas de Argentina: AAOMM, SAO y SAR (Material suplementario 2).

**Búsqueda de la literatura.** Se realizó en MEDLINE/PubMed, Cochrane Library y LILACS desde el comienzo de cada base hasta el 30 de abril de 2021 (Material suplementario 3).

**Selección de los estudios.** Se utilizó el *software* Rayyan (<https://rayyan-prod.qcri.org/>) para el cribado de los resultados de la búsqueda de la literatura. Los artículos seleccionados se vincularon con las preguntas PICO correspondientes (Material suplementario 4).<sup>22</sup>

**Extracción de datos y análisis.** La extracción y agrupamiento de los datos para el análisis

estadístico se realizó utilizando Review Manager (RevMan) *software* V.5.4.1.

**Reporte de la evidencia.** La información se exportó al *software* GRADEpro GDT (<https://gradepr.org/>) para formular las tablas GRADE (Material suplementario 5), para cada pregunta PICO. Dos revisores independientes evaluaron la calidad de la evidencia para cada resultado mediante los criterios de evaluación de calidad GRADE.<sup>22</sup>

La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja). En el caso de una recomendación realizada mediante el consenso de opiniones de expertos en ausencia de evidencia, la recomendación se calificó como de muy baja calidad.

**Rigor del desarrollo.** Estas recomendaciones han sido desarrolladas bajo la metodología GRADE y cumplen con la lista de verificación de informes AGREE para garantizar la integridad y transparencia de los informes. Una recomendación podría estar a favor o en contra de la intervención propuesta y calificarse como fuerte o condicional.<sup>21</sup>

**Desde la evidencia hasta las recomendaciones.** La metodología GRADE especifica que el panel de expertos hace las recomendaciones basadas en el balance entre beneficios y daños, la calidad de la evidencia, y los valores y preferencias de los padres/pacientes.

**Creación de consenso.** El panel de votación votó sobre la dirección y la fuerza de la recomendación de cada pregunta PICO. Las

recomendaciones requerían un nivel de acuerdo mayor al 70 %.<sup>23</sup> En algunos casos, el panel de votación combinó las preguntas PICO en una única recomendación para mayor claridad. Algunas preguntas PICO fueron eliminadas, debido a la evidencia insuficiente para hacer una recomendación formal.

## RESULTADOS

La revisión de la literatura identificó 361 artículos, de los cuales solo 12 trabajos científicos cumplieron los criterios de inclusión para análisis (*Material suplementario 6*). Se elaboraron un total de 7 recomendaciones (*Tabla 3*) y 6 principios generales (*Tabla 4*).

## RECOMENDACIONES PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

*Recomendación 1. Se recomienda fuertemente calcio y vitamina D sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales, tanto en prevención como en quienes están en tratamiento.*

Se recomienda fuertemente la suplementación con calcio y la vitamina D en pacientes bajo terapia con GC, tanto en prevención como en aquellos pacientes que se encuentran en

tratamiento por osteoporosis. La recomendación es fuerte, a pesar de la calidad de la evidencia, porque la experiencia clínica y la evidencia indirecta respaldan los beneficios de agregar estas opciones de suplementación.<sup>24-26</sup>

La deficiencia crónica de calcio resultante de una ingesta inadecuada o una mala absorción intestinal es una causa importante de masa ósea reducida, además de ser importante para el pico de masa ósea.<sup>27,28</sup> Los pacientes con una ingesta dietética baja pueden aumentarla consumiendo alimentos ricos en calcio y considerar la suplementación cuando la ingesta es insuficiente (*Tabla 5*).<sup>29</sup>

Por otro lado, sabemos que la vitamina D presenta un rol importante en la homeostasis de calcio y la función muscular, entre otras.<sup>30</sup> La administración conjunta de calcio y vitamina D es superior a la administración individual de cada uno de ellos.

Este panel recomienda la determinación de vitamina D; es importante conocer los niveles de calcemia y calciuria para poder establecer la mejor forma de administración en cada caso.

*Recomendación 2. Se recomienda fuertemente la administración de vitamina D*

**TABLA 3. Recomendaciones para pacientes bajo tratamiento con dosis supra fisiológicas de GC (> 8 mg m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona o equivalente) durante más de 3 meses**

| Recomendaciones   | Nivel de evidencia  |
|---|---------------------|
| 1. Se recomienda fuertemente calcio y vitamina D sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales, tanto en prevención como en quienes están en tratamiento para osteoporosis.  | Muy bajo            |
| 2. Se recomienda fuertemente la administración de vitamina D (diaria/semanal o mensual, según cada caso) en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos, tanto en prevención como en quienes están en tratamiento para osteoporosis. | Muy bajo            |
| 3. Se recomienda la realización de actividad física (adecuada a la patología de base) en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales. <i>Opinión de experto.</i>  | Muy bajo*           |
| 4. Se recomienda condicionalmente el alendronato sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.   | Moderado a muy bajo |
| 5. Se recomienda condicionalmente el risedronato sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.   | Moderado a bajo     |
| 6. Se recomienda condicionalmente el pamidronato sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.   | Muy bajo            |
| 7. Se sugiere el ácido zoledrónico sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis. <i>Opinión de experto.</i>  | Muy bajo*           |

\* Recomendación realizada sobre la base del consenso de opinión de expertos por ausencia de evidencia; es por ello que se gradúa como de muy baja calidad.

TABLA 4. Principios generales

| Número | Principios generales   |
|--------|--|
| 1      | Se aconseja un adecuado seguimiento clínico, del crecimiento y desarrollo de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con GC, adecuado manejo de las patologías asociadas, en particular las enfermedades autoinmunes, la diabetes <i>mellitus</i> , la sarcopenia, las enfermedades endocrinológicas y cualquier otra condición que pueda afectar el metabolismo óseo. De igual manera, el manejo adecuado de otros fármacos que pudieran afectar el metabolismo óseo (más allá de GC). |
| 2      | El método estándar de oro para el estudio de la DMO es la densitometría ósea por DXA que debe realizarse cada 6 a 12 meses mientras los pacientes permanezcan en tratamiento con GC o persistan en tratamiento de OIG.   |
| 3      | La evaluación bioquímica del metabolismo óseo junto con la evaluación de fracturas vertebrales es tan importante como la evaluación de la DMO.   |
| 4      | El tratamiento de la OIG debe basarse en decisiones compartidas y preferencias entre los padres/paciente y el médico tratante tras conocer las diferentes opciones terapéuticas disponibles, costo, vía de administración y posibles efectos adversos.   |
| 5      | El objetivo del tratamiento de OIG es la no aparición de nuevas fracturas por fragilidad, así como el aumento de la DMO como situación ideal.  |
| 6      | El tratamiento con GC debería limitarse a la menor dosis efectiva posible durante el intervalo de tiempo más corto posible.  |

DMO: densidad mineral ósea.

DXA: del inglés Dual-energy X-ray Absorptiometry.

GC: glucocorticoides.

OIG: osteoporosis inducida por glucocorticoides.

TABLA 5. Recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM) sobre consumo de calcio y vitamina D en pediatría (modificado del Instituto de Medicina)<sup>31</sup>

| Grupo etario | Calcio (mg/día) |                          | Vitamina D (UI/día) |                          |
|--------------|-----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|              | Recomendación   | Consumo máximo permitido | Recomendación       | Consumo máximo permitido |
| 0 a 6 meses  | 200             | 1000                     | 400                 | 1000                     |
| 6 a 12 meses | 260             | 1500                     | 400                 | 1500                     |
| 1-3 años     | 700             | 2500                     | 600                 | 2500                     |
| 4-8 años     | 1000            | 2500                     | 600                 | 3000                     |
| >9 años      | 1300            | 3000                     | 600                 | 4000                     |

(diaria/semanal o mensual, según cada caso) en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos, tanto en prevención como en quienes están en tratamiento.

La dosis sugerida, dependiendo de la edad y de los niveles de vitamina D del niño o adolescente, es el doble de la dosis requerida para edad y situación fisiológica del paciente según recomendaciones del IOM.<sup>31</sup>

Para realizar una suplementación adecuada, se debe tener en cuenta la edad de los pacientes, el lugar de residencia, el tipo de nutrición, otros antecedentes clínicos relacionados al metabolismo fosfocálcico y los niveles

plasmáticos de vitamina D. El médico deberá diferenciar si el paciente presenta deficiencia o niveles plasmáticos en rango de normalidad, y en función de ello realizar la suplementación correspondiente.<sup>32</sup> Como mantenimiento, pueden utilizarse dosis diarias o semanales. Estas dosis son seguras, es decir que la probabilidad de hipercalcemia es baja. En púberes, podrían indicarse dosis mensuales si no presentaran contraindicación para ello.

En pacientes con deficiencia, es útil una nueva determinación de vitamina D. Si las condiciones son estables, se recomienda la determinación anual de vitamina D. La vitamina D<sub>3</sub>, por su mayor

vida media, es preferida.

Esta recomendación surge de la combinación de preguntas PICO ante dosis diarias, semanales y mensuales a diferentes dosis.<sup>33</sup>

*Recomendación 3. Se recomienda la realización de actividad física (acorde a la patología de base) sobre no hacerla en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales.*

Las modificaciones del estilo de vida influyen un 20-40 % en la adquisición del pico de masa ósea.<sup>27,28</sup> Los cambios en la estructura y la composición del hueso tienen lugar durante la pubertad y hasta los 30 años, por lo tanto, influyen en la resistencia ósea. Es importante comprender aquellos factores que afectan la resistencia ósea en las primeras etapas de la vida porque la baja resistencia ósea se asocia con un riesgo aumentado de fracturas en etapas posteriores de la vida, independientemente de la incidencia de caídas.<sup>34,35</sup> El panel de expertos recomienda la actividad física, acorde a cada edad, clínica actual (dolor por fracturas) y patología de base, a pesar de no haber evidencia en la literatura en población pediátrica bajo tratamiento con GC.

*Recomendación 4. Se recomienda condicionalmente el alendronato sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.*

No hay trabajos que brinden la evidencia suficiente para utilizar alendronato a fin de prevenir la pérdida de masa ósea en niños bajo tratamiento con GC; sí en pacientes que requieren tratamiento.<sup>36-39</sup> A pesar de esto, en casos de pacientes ya fracturados, se prefieren bisfosfonatos endovenosos por la mayor eficacia en la reparación de la fracturas y mejoría del dolor asociado. En caso de no contar con la posibilidad de bisfosfonatos EV, por costos o por accesibilidad, los bisfosfonatos orales podrían ser una opción. Es por ello que la recomendación es condicional.

*Recomendación 5. Se recomienda condicionalmente el risedronato sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.*

Se requieren más investigaciones sobre risedronato en OIG. Un trabajo demostró aumentar la DMO de columna lumbar en pacientes en tratamiento con GC.<sup>40</sup> Como

se mencionó anteriormente, en pacientes ya fracturados, se prefieren los bisfosfonatos endovenosos; los orales son una opción en casos de no accesibilidad.

*Recomendación 6. Se recomienda condicionalmente el pamidronato sobre calcio y vitamina D únicamente en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.*

Pocos datos hay al momento sobre bisfosfonatos y su utilización en pediatría, y más aún sobre bisfosfonatos EV en esta población. Mucha de la experiencia sobre seguridad y eficacia del pamidronato se ha reportado en pacientes con osteogénesis imperfecta. Glorieux y col., reportaron que la masa ósea de pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta aumentó significativamente con pamidronato intravenoso, sin efectos negativos sobre el crecimiento.<sup>41</sup> Debido a la baja/moderada calidad de la evidencia de los trabajos publicados, en la población de estudio bajo tratamiento con GC y osteoporosis se recomienda la administración de pamidronato.

*Recomendación 7. Se sugiere ácido zoledrónico sobre placebo en niños y adolescentes bajo tratamiento con GC orales crónicos que presentan diagnóstico de osteoporosis.*

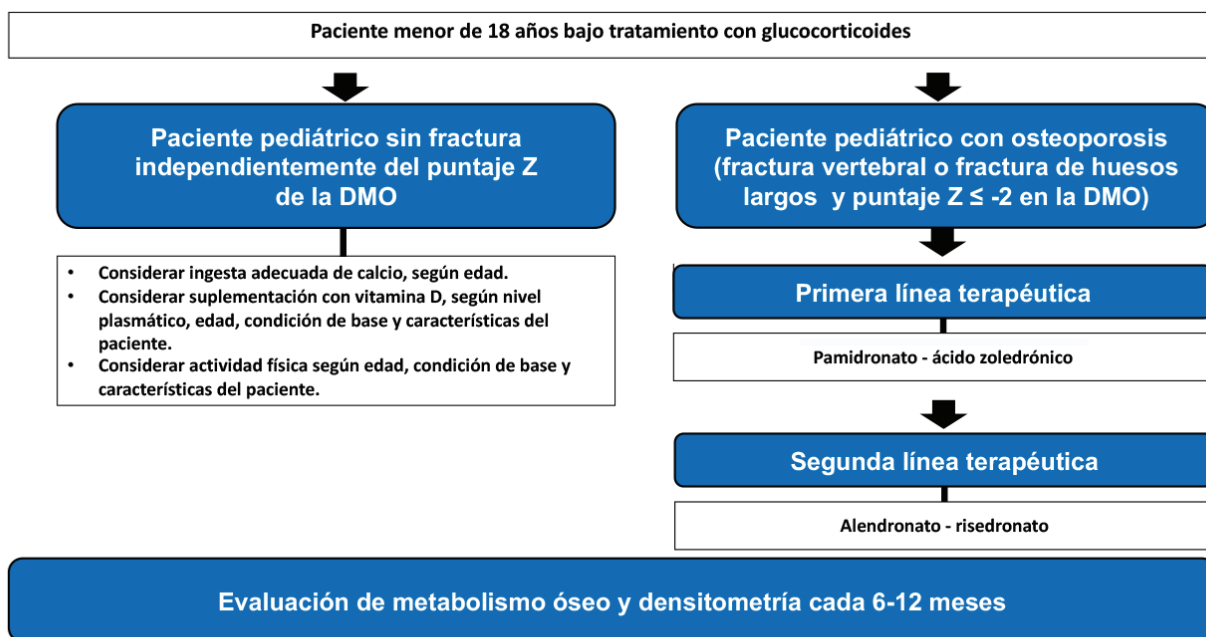
No hay estudios en pacientes pediátricos con OIG y fracturas sobre tratamiento con ácido zoledrónico. La experiencia en pediatría con ácido zoledrónico se basa fundamentalmente en su utilización en pacientes con osteogénesis imperfecta versus otros bisfosfonatos,<sup>44-46</sup> y en estudios retrospectivos,<sup>47,48</sup> tanto en niños como en adultos con osteogénesis imperfecta, y demostró reducir fracturas osteoporóticas. Por esta razón, este panel de expertos sugiere la utilización de ácido zoledrónico en pacientes con fracturas.

En la *Figura 1* puede observarse el algoritmo en prevención y tratamiento recomendado en población pediátrica.

## DISCUSIÓN

Los GC se utilizan en una gran variedad de enfermedades en niños y adolescentes, y varios son los estudios que han demostrado efectos adversos sobre la masa ósea y el crecimiento.<sup>49</sup> La OIG es una afección que produce importante alteración en la calidad de vida; el cuadro clínico

FIGURA 1. Paciente menor de 18 años bajo tratamiento con glucocorticoides



representa el efecto de la enfermedad de base sumado a los efectos deletéreos directos e indirectos de los GC sobre el esqueleto. Consideramos necesaria la realización de estudios prospectivos controlados para evaluar los resultados de la prevención y el tratamiento osteoactivo en niños y adolescentes que se encuentran bajo tratamiento crónico con GC. La base del tratamiento actual es la prevención del compromiso óseo y asegurar que el paciente logre una ingesta adecuada diaria de calcio, suplementación adecuada de vitamina D y actividad física acorde, todo en el contexto de un adecuado manejo clínico de la condición de base del paciente y un uso racional de los GC. Por otro lado, enfatizamos la importancia del monitoreo sistemático de la salud ósea en esta población a través del uso de técnicas de imagen y controles de laboratorio. Esto último permite detectar y caracterizar precozmente el compromiso óseo e instaurar al mismo tiempo medidas terapéuticas tendientes a subsanarlo.

En casos de osteoporosis establecida, es decir, aquellos pacientes con presencia de fracturas por fragilidad ósea, los bisfosfonatos endovenosos son el fármaco de elección para el tratamiento. Es esencial restringir el uso a largo plazo de GC a la dosis mínima eficaz y de menor duración posible.

## CONCLUSIONES

Estas recomendaciones proporcionan orientación para los médicos que deben tomar decisiones en pacientes pediátricos bajo tratamiento con GC. ■

## Agradecimientos

A Rubén Abdala y a Betiana Pérez por su colaboración en búsqueda sistemática de la literatura, y a Natalia Zamora, quien condujo la votación.

Material suplementario disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/2948\\_AE\\_Brunetto\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/2948_AE_Brunetto_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

1. Rabinovich CE. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2000; 58:34-7.
2. O'Sullivan S, Grey A. Adverse skeletal effects of drugs - beyond Glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(1):12-22.
3. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15(4):271-82.
4. Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(6):395-401.
5. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28(4):420-5.
6. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and



- therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18(10):1319-28.
7. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12):2168-74.
  8. Bianchi ML. Causes of secondary pediatric osteoporosis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2):424-36.
  9. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13(10):777-87.
  10. Alsufyani KA, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, et al. Bone mineral density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake, and exercise. *J Rheumatol.* 2005; 32(4):729-33.
  11. Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(4):516-26.
  12. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol.* 2010; 37(9):1935-43.
  13. Haugen M, Lien G, Flatø B, Kvammen J, et al. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(7):1504-10.
  14. Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2214-23.
  15. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(6):1966-73.
  16. Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 1998; 18(2):45-9.
  17. Nakhla M, Scuccimarrì R, Duffy KN, Chédeville G, et al. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia. *J Pediatr.* 2009; 154(3):438-43.
  18. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, et al. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients with Rheumatic Disorders. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9):1667-75.
  19. Marstein HS, Godang K, Flatø B, Sjaastad I, et al. Bone mineral density and explanatory factors in children and adults with juvenile dermatomyositis at long term follow-up; a cross sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1):56.
  20. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019; 22(4):453-71.
  21. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:1137-48.
  22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4):383-94.
  23. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ.* 2008; 337:a744.
  24. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(3):350-4.
  25. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(6):1025-32.
  26. Yadav VK, Sharma S, Debata PK, Patel S, et al. Change in Bone Mineral Density and Role of Vitamin D and Calcium Supplementation During Treatment of First Episode Nephrotic Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(9):SC18-21.
  27. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(8):1729-39.
  28. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281-386. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1387.
  29. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Manfrini S, et al. Calcium citrate: from biochemistry and physiology to clinical applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20(3):353-64.
  30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266-81.
  31. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
  32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12):3908.
  33. Lima GL, Paupitz JA, Aikawa NE, Alvarenga JC, Pereira RMR. A randomized double-blind placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: positive effect on trabecular microarchitecture using HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2018; 29(3):587-94.
  34. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 135(5):477-89.
  35. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8):1598-603.
  36. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(9):1960-6.
  37. Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med.*

- 2013; 1(5):377-85.
38. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, Arima T, et al. Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(7):909-12.
  39. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(6):813-8.
  40. Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *E Clinical Medicine*. 2019; 12:79-87.
  41. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998; 339(14):947-52.16.
  42. Noguera A, Ros JB, Pavía C, Alcover E, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16(4):529-36.
  43. Brown JJ, Zacharin MR. Attempted randomized controlled trial of pamidronate versus calcium and calcitriol supplements for management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(11):580-2.
  44. Glorieux F, Devogelaer N, Bishop N, Bober M, et al. Intravenous zoledronic acid (zol) compared to IV pamidronate (PAM) in children with severe osteogenesis imperfecta (OI). *Calcif Tissue Int*. 2008; 82:S85.
  45. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(5-6):485-91.
  46. Lv F, Liu Y, Xu X, Song Y, et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. *Endocr Pract*. 2018; 24(2):179-88.
  47. Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*. 2010; 28(4):451-5.
  48. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(5):346-53.
  49. Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52(1):5-9.