

## Osteoporosis. Conceptos básicos para la práctica diaria

Juan Guzmán Cruz,\* Rafael Flores Martínez,\*\* Jazmine Gómez Martínez,\*\*\* Erick Soberanes Gutiérrez,\*\*\*\* Maricela Escarela Serrano,<sup>1</sup> Carlos d'Hyver de las Deses<sup>2</sup>

### RESUMEN

En Estados Unidos se reportan aproximadamente 6 millones de mujeres afectadas por la osteoporosis; con una incidencia anual de fracturas de aproximadamente 1.2 millones; lo que genera un gasto anual superior a 10 mil millones de dólares. Se calcula que del total de los pacientes con fracturas, 20% fallecerá por complicaciones de ésta. El proceso de reestructuración ósea está controlado por una compleja interacción entre células osteoblásticas y osteoclasticas, incluidas múltiples citocinas. En la actualidad, el sistema RANK-RANKL-osteoprotegerina se considera la vía común de la reestructuración ósea; sistema a través del cual actúan hormonas y citocinas a nivel local y sistémico, lo que equilibra la formación y destrucción ósea. Actualmente, existen diversas pautas terapéuticas que favorecen el apego al tratamiento; los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en el tratamiento.

**Palabras clave:** osteoporosis, tratamiento, bifosfonatos, densitometría, calcio.

### ABSTRACT

In the United States, it is reported that approximately 6 million women are affected by osteoporosis, with an annual incidence of fractures of approximately 1.2 million, generating an annual expenditure that exceeds 10 billion dollars, calculated that of all patients with fractures, 20% die from complications of the fracture. This process of bone remodelling is controlled by a complex interaction between osteoblast and osteoclastic cells, including multiple cytokines. The system RANK-RANKL-osteoprotegerine is considered these days the common pathway of bone remodelling, system through which hormones and cytokines act both locally and systemic balancing both bone formation and destruction. At present there are several treatment regimens that encourage better adherence to treatment being bisphosphonates drugs in front-line treatment.

**Key words:** osteoporosis, treatment, bisphosphonates, densitometry, calcium.

**L**a osteoporosis es una alteración del esqueleto que afecta la calidad y la cantidad del hueso, lo que disminuye su resistencia, fenómeno que dará lugar a fracturas con mayor facilidad. La gente adulta es más vulnerable en todos los aspectos (deficiencia de estrógenos y testosterona en mujeres y hombres, respectivamente; mayor número de caídas, deficiencia de calcio en la dieta, etcétera).

En la actualidad, la osteoporosis se considera un problema de salud pública dado el número de casos y la repercusión socioeconómica que generan su tratamien-

to, rehabilitación y prevención. En Estados Unidos, la prevalencia de osteoporosis es de aproximadamente seis millones de mujeres y dos millones de hombres; con una incidencia anual de fracturas secundarias a osteoporosis de aproximadamente 1.2 millones; con un gasto anual superior a 10 mil millones de dólares. Se calcula que de todos los pacientes con fracturas, 20% fallecerá por complicaciones de la propia fractura; de los pacientes sobrevivientes, 50% llegará a ser dependiente de una residencia o de una casa de cuidado interno.<sup>1</sup>

\* Médico internista-geriatra, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos.

\*\* Médico internista y jefe del Servicio, Hospital de la Mujer, Cuernavaca, Morelos.

\*\*\* Médico cirujano, UAEM.

\*\*\*\* Médico internista, Hospital Ángeles Lomas.

<sup>1</sup> Médico internista, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

<sup>2</sup> Médico geriatra, jefe del Servicio de Geriatría, Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Juan Guzmán Cruz. Sur 136, núm. 116, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF.

Correo electrónico: guzcru75@hotmail.com

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Guzmán CJ, Flores MR, Gómez MJ, Soberanes GE y col. Osteoporosis. Conceptos básicos para la práctica diaria. Rev Esp Med Quir 2009;14(3):128-40.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

A pesar de las intensas campañas desarrolladas con la finalidad de obtener el diagnóstico y tratamiento oportunos de la osteoporosis, la población todavía no cuenta con información adecuada que le haga reflexionar acerca de todos los problemas que giran alrededor de la osteoporosis. Hay que insistir en estas campañas, ya que se estima que dos de cada diez mujeres mayores de 50 años se encuentran en riesgo de osteoporosis; a ocho de cada diez mujeres mayores de 70 años se les diagnostica osteoporosis; el riesgo de fractura de cadera en ellas es tres veces mayor que en hombres.

## ASPECTOS BÁSICOS DE LA ESTRUCTURA Y EL METABOLISMO ÓSEO

Al igual que el cartílago, el tejido óseo es una forma especializada de tejido conectivo denso, el cual provee al esqueleto de la estructura necesaria para funcionar como sitio de inserción y sostén de los músculos, le da rigidez al organismo para protegerlo del exterior contra traumatismos. El hueso está formado por tres componentes: un componente celular (osteoblastos y osteoclastos), una matriz orgánica u osteoide (90% colágeno tipo I y 10% osteocalcina) y un componente mineral, que está conformado por calcio y fosfato en forma de cristales de hidroxapatita.

El esqueleto se forma con dos tipos de hueso (cortical y trabecular). El hueso cortical o compacto conforma 80% de todo el esqueleto, se localiza principalmente en la diáfisis de los huesos largos. El hueso trabecular o esponjoso se localiza principalmente en las vértebras, la pelvis y en las epífisis, sitios donde frecuentemente ocurren fracturas secundarias a osteoporosis, debido a que este hueso es el que se somete a mayor reestructuración ósea.<sup>2,3</sup>

### Pérdida de hueso involutiva

La pérdida ósea inicia entre los 35 y 40 años, ocasionada posiblemente por un deterioro de la función osteoblástica. En las mujeres, la pérdida ósea aumenta en la década siguiente a la menopausia, debido a una marcada disminución de las concentraciones circulantes de estradiol. También hay algunos otros factores de riesgo para la pérdida ósea que incluyen: bajo peso corporal, consumo de tabaco, exceso de consumo de alcohol, inactividad

física, descenso de las concentraciones de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario con el que cursan algunos pacientes adultos.<sup>4</sup>

En mujeres posmenopáusicas de bajo peso se ha observado una mayor aceleración de la pérdida ósea. A la grasa corporal se atribuyen ciertos efectos protectores por los siguientes mecanismos: *a*) incremento de la conversión de los andrógenos adrenales que se encuentran en la grasa a estrógenos, *b*) estimulación ósea aumentada, favorecida por la sobrecarga mecánica que genera el sobrepeso y *c*) el efecto protector que ejerce la grasa subcutánea para absorber los golpes secundarios a las caídas.<sup>5,6</sup>

La aparición de osteoporosis puede ser multifactorial, muchas veces se debe a fenómenos externos que pueden ser modificados, es por ello que la Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos determinó factores de riesgo (mayores y adicionales) de padecer osteoporosis y fracturas, con base en estudios de mujeres blancas posmenopáusicas<sup>2,3</sup> (cuadro 1). Esta determinación de los factores de riesgo tiene la finalidad de identificar al paciente con riesgo de osteoporosis y, así, poder modificar el estilo de vida e iniciar un tratamiento de forma oportuna.

### Reestructuración ósea

El proceso de reestructuración ósea está controlado por una compleja interacción entre células osteoblásticas y osteoclasticas, incluidas múltiples citocinas. En la actualidad, el sistema RANK-RANKL-osteoprotegerina se considera la vía común de la reestructuración ósea; sistema a través del cual actúan diversas moléculas

**Cuadro 1.** Factores de riesgo de padecer osteoporosis según la Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos

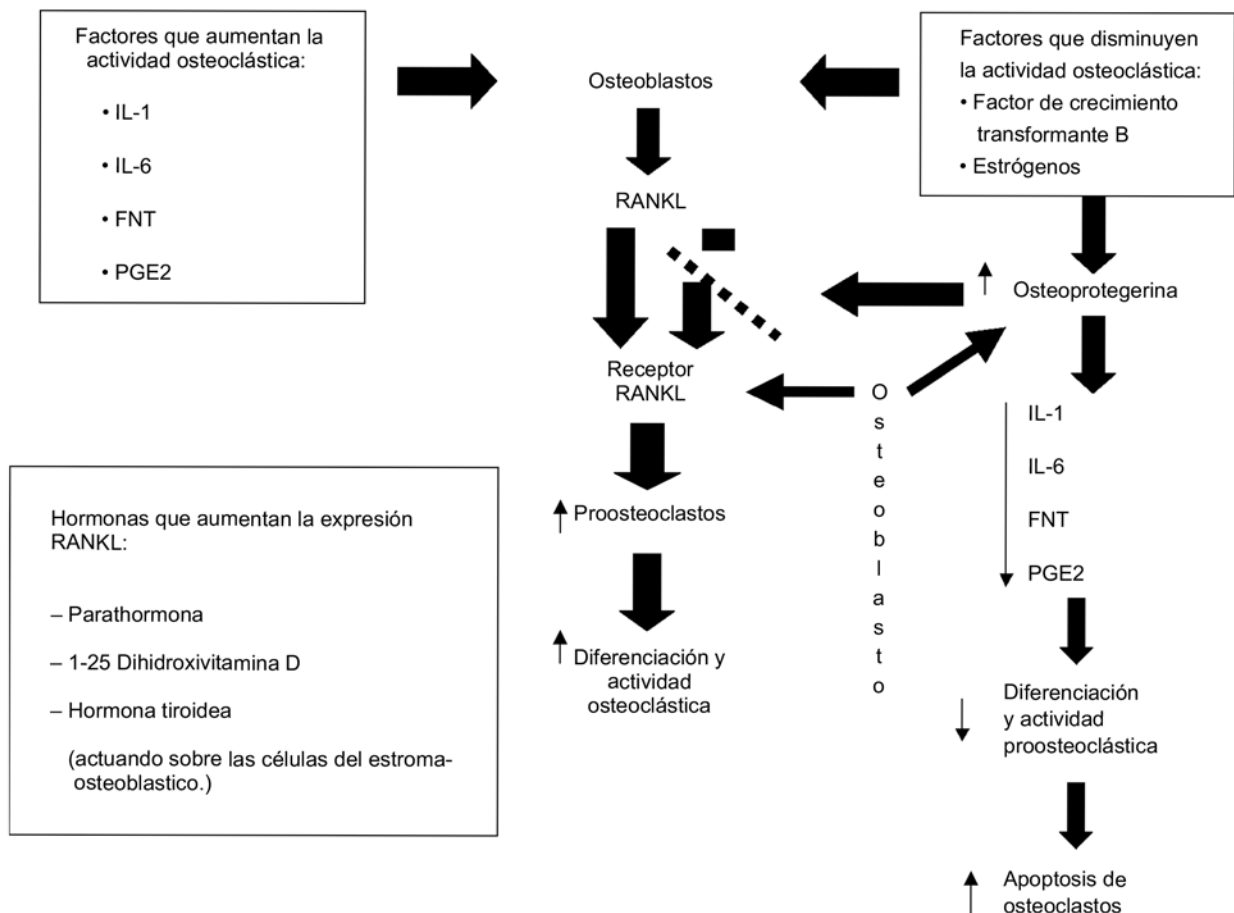
<i>Factores mayores</i>	<i>Factores adicionales</i>
Antecedentes personales de fractura en etapa adulta	Deficiencia estrogénica temprana (antes de los 45 años de edad)
Antecedentes de fractura por fragilidad en un pariente de primer grado	Problemas de visión
Bajo peso corporal (58 kg)	Demencia
Tabaquismo actual	Fragilidad
Consumo de esteroides (dosis iguales o mayores a 5 mg de prednisona, durante más de tres meses)	Caídas recientes
	Poca ingestión de calcio
	Escasa actividad física
	Consumo de alcohol

(hormonas y citocinas) a nivel local y sistémico. Entre las hormonas reguladoras sobresalen la hormona paratiroidea, calcitonina, insulina, hormona de crecimiento, vitamina D, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas. Las moléculas locales de mayor importancia son: el factor de crecimiento insulínico, factor de crecimiento tumoral beta, factor de crecimiento fibroblástico, interleucinas 1, 6, 11 y factores estimulantes de colonias de monocitos.

El RANK (receptor para la activación del factor nuclear KB) tiene la función de receptor de los osteoclastos, al que se une el RANKL (ligando del RANK), el cual se encuentra en la membrana de las células de estirpe osteo-

oblástica y del estroma medular. Esta unión estimula la proliferación y la actividad de los osteoclastos, e inhibe su apoptosis. Mientras tanto, los osteoblastos producen un receptor denominado osteoprotegerina, un ligando que puede unirse al RANKL, impedir la unión RANK-RANKL y funcionar como un falso receptor, que resulta en la inhibición de la función osteoclástica.<sup>7</sup>

El RANKL se estimula con diversos elementos como: la vitamina D, la hormona paratiroidea, los glucocorticoides, las interleucinas 1 y 11, las hormonas tiroideas, entre otros. A los estrógenos se les atribuye la función de inhibir la producción del RANKL y estimular la producción de osteoprotegerina (figura 1).



**Figura 1.** Mecanismo del sistema RANK-RANKL. RANKL: receptor activador NF-KB; RANKL: ligando del RANK; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; FNT: factor de necrosis tumoral; PGE2: prostaglandina E2.

## CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Debido a las múltiples causas de la osteoporosis, existen diversas formas de clasificarla, basadas en diferentes criterios: edad de inicio (juvenil, adulto joven, premenil y senil), origen (idiopática o secundaria) o extensión (localizada o generalizada). Riggs clasifica la osteoporosis en tipo I: de aparición posmenopáusica y en tipo II: la que ocurre en el anciano. Esta clasificación se basa en aspectos descriptivos de cada uno de los grupos (edad, sexo, velocidad de daño, localización ósea, etcétera, cuadro 2); sin embargo, para fines de tratamiento y seguimiento se clasifica como primaria o secundaria.

Hay enfermedades que de forma única o conjugada condicionan o acentúan la osteoporosis (cuadro 3).

## DIAGNÓSTICO

De primera instancia, deben identificarse en todos los pacientes los factores de riesgo de sufrir osteoporosis, lo cual ayuda a identificar las causas que podrían contribuir a la génesis de la osteoporosis o establecer las recomendaciones pertinentes para los pacientes; aunque no deben usarse para diagnosticar la enfermedad.

En la historia clínica debe insistirse en el tiempo de evolución de la menopausia en las mujeres o datos de hipogonadismo en los hombres; calcular la ingestión diaria de calcio; tipo y frecuencia de actividad física realizada; consumo de alcohol y tabaco; antecedentes de cirugía gastrointestinal, hepatopatía; síntomas tiroideos y administración de fármacos.

**Cuadro 3.** Causas secundarias de pérdida ósea

### Digestivas

Hepatopatías crónicas  
Gastrectomía total  
Absorción deficiente

### Endocrinas

Hiperparatiroidismo primario  
Hiperkortisolismo  
Síndrome de Cushing  
Hipertiroidismo  
Diabetes mellitus tipo 1  
Hipercalciuria  
Deficiencia de vitamina D

### Genéticas

Síndrome de Turner  
Síndrome de Klinefelter  
Síndrome de Marfan  
Osteogénesis imperfecta

### Medicamentos

Consumo de glucocorticoides (más de tres meses)  
Dosis excesiva de tiroxina  
Fenitoína  
Heparina  
Citotóxicos

### Otras

Mieloma múltiple  
Leucemia y linfoma  
Enfermedad renal crónica  
Artritis reumatoide

Otro aspecto importante para todos los pacientes es el seguimiento de su estatura, que debe cuantificarse anualmente; si hay una disminución de altura de tres cm o más, se justifica realizar estudios radiológicos más extensos, ya que indica la probabilidad de padecer

**Cuadro 2.** Clasificación de Riggs de la osteoporosis

	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>
Relación mujer:hombre	6:1	2:1
Edad de inicio (años)	50	Más de 75
Patogenia	Deficiencia estrogénica	Deficiencia de calcio-vitamina D
Tipo de hueso afectado	Trabecular	Trabecular y cortical
Tipo de fractura	Fractura vertebral	Fractura de cadera
Velocidad de pérdida ósea	Acelerada	No acelerada
Función paratiroidea	Aumentada	Disminuida
Causa principal	Menopausia	Factores relacionados con la edad
	Factores de riesgo	Efectos tardíos de la deficiencia estrogénica

fracturas vertebrales asintomáticas.<sup>8</sup> También debe mantenerse un seguimiento del índice de masa corporal; hay que poner especial atención a las mujeres con un peso menor de 57.7 kg.

La radiología ósea detecta osteopenia cuando la pérdida de masa ósea supera 30%, por lo que no es una técnica válida para el diagnóstico oportuno de la enfermedad, ni para valorar la magnitud de la pérdida. En la actualidad, se cuenta con diversos estudios de radiología y de laboratorio útiles para la evaluación de la osteoporosis.

### Estudios diagnósticos

La medición de la densidad mineral ósea se emplea para establecer el diagnóstico de osteoporosis, estimar el riesgo de fractura e identificar a los pacientes aptos para el inicio y la evaluación del tratamiento.

Existen diversas técnicas para medir la densidad mineral ósea; de las cuales muchas son poco accesibles y de baja precisión, por lo que es preferible la absorciometría de energía dual de rayos X por su precisión, la escasa radiación a la que se expone el paciente y la posibilidad de realizarla en el esqueleto axial y el periférico; además, permite evaluar los sitios anatómicos más frecuentes de fractura por osteoporosis (cadera y columna).

La absorciometría de energía dual de rayos X está justificada en mujeres con menopausia temprana, mujeres posmenopáusicas con uno o más factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea; o en pacientes con sospecha radiográfica de osteoporosis.

La realización frecuente de absorciometría de energía dual de rayos X como patrón de seguimiento o respuesta al tratamiento no está justificada, ya que la densidad mineral ósea en mujeres con menopausia temprana disminuye aproximadamente 0.5% unidades de valores T cada cinco años; en mujeres con menopausia no tratadas la pérdida es de 1 a 1.5% cada año. La absorciometría de energía dual de rayos X proporcionará información útil después de dos años; en cambio, los marcadores bioquímicos sirven para valorar la respuesta al tratamiento de forma temprana.

La OMS ha definido los conceptos densitométricos de normalidad, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas (cuadro 4). Los criterios diagnósticos de la OMS no pueden aplicarse

a las mediciones de sitios periféricos, con la excepción del radio distal.<sup>4,5</sup>

Una vez que se diagnostica a un paciente con osteoporosis, es necesario descartar una causa secundaria de la misma. Para su evaluación inicial se realizan estudios de: velocidad de sedimentación globular, biometría hemática, fosfatasa alcalina, creatinina, fósforo, calcio sérico y urinario; y al menos en la primera valoración –y de acuerdo con los datos encontrados durante el interrogatorio– determinación de 25-OH vitamina D o parathormona, o ambos, y hormona estimulante de la tiroides. En caso de fractura de cuerpos vertebrales, se solicitan estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para descartar otras enfermedades que cursen con esta afección (neoplasias primarias o metastásicas, mieloma, etcétera).<sup>9,10</sup>

**Cuadro 4.** Categorías propuestas por la OMS según la densidad mineral ósea

<i>Categoría</i>	<i>Criterios</i>
Normal	Valor de DMO o CMO normal superior de -1 desviación estándar de la referencia media para adultos jóvenes
Baja masa ósea (osteopenia)	Valor de DMO o CMO de -1 a -2.5 desviaciones estándar
Osteoporosis	Un valor de DMO o CMO menor de -2.5 desviaciones estándar
Osteoporosis severa (osteoporosis establecida)	Valor de DMO o CMO criterio de osteoporosis en combinación con una o más fracturas por fragilidad

DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo.

### Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos aportan más información sobre el posible desacoplamiento óseo (destrucción-formación). Son de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento a corto plazo; a diferencia de la absorciometría de energía dual de rayos X, que se necesitan un par de años para su reevaluación, estos marcadores evalúan el resultado de las dos actividades del metabolismo óseo: *a*) la producción de hueso nuevo que es mediado por los osteoblastos y *b*) la pérdida ósea en la que están implicados los osteoclastos. Estos marcadores son enzimas o proteí-

nas, secretadas durante la actividad de los osteoblastos u osteoclastos o, bien, sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I (cuadro 5.) Estos marcadores pueden ser medidos en la orina y el suero, la mayor parte de los marcadores miden la destrucción del colágeno tipo I, ya que es una de los principales componentes de la matriz orgánica. Habitualmente, se solicitan para la evaluación del ritmo del recambio óseo, seguimiento del apego y respuesta al tratamiento e identificación de mujeres en riesgo alto de osteoporosis; así como para realizar diagnósticos diferenciales entre enfermedades del metabolismo óseo.

**Cuadro 5.** Marcadores de reestructuración ósea

<i>Destrucción ósea</i>	<i>Formación ósea</i>
Fosfatasa ácida tartato resistente	Colágeno tipo I
Hidroxiprolina	Fosfatasa ácida
Hidroxilisina	Osteocalcina
Hidroxipiridolina	
Enlaces telopéptidos	

### **Marcadores bioquímicos de formación ósea**

#### *Propéptidos de colágeno tipo I*

Son sintetizados en el hueso y secretados a la matriz como propéptidos de cadena única. El análisis se realiza mediante anticuerpos policlonales que detectan fragmentos intactos carboxi y aminoterminal de procolágeno, que se liberan a la circulación tras la formación de las fibrillas extracelulares. Debido a que los fragmentos carboxi y aminoterminal se generan a partir de colágeno recién sintetizado, se considera que los propéptidos son mediciones cuantitativas de la producción de colágeno tipo I.

#### *Fosfatasa alcalina*

Más de 95% de la fosfatasa alcalina procede de las células hepáticas y osteoblastos. Su cuantificación se utiliza rutinariamente como índice bioquímico en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades hepáticas y padecimientos metabólicos óseos, por lo que se considera un buen marcador de formación ósea. Disminuye su sensibilidad y especificidad como marcador óseo en los pacientes con alguna enfermedad hepática; este inconveniente ha llevado a tratar de desarrollar diversas técnicas para medir específicamente la isoenzima ósea; sin embargo, ninguno de estos métodos parece proporcionar la

sensibilidad, especificidad, relación costo-beneficio y fiabilidad requeridas para su aplicación rutinaria. Su elevación puede ocurrir en los pacientes con osteoporosis (cuando la reestructuración ósea se encuentra aumentado), pueden aparecer valores altos cuando hay fracturas y con enfermedades que cursan con osteoporosis como el hipotiroidismo e hiperparatiroidismo.

#### *Osteocalcina*

El osteoblasto produce la osteocalcina, considerada una proteína específica ósea, dependiente de la vitamina K y fijadora de calcio; es la proteína no colágena unida a hidroxapatita más importante de la matriz ósea. Del total de su producción, una pequeña parte no se incorpora a la matriz extracelular del hueso, la cual es la fracción medida en el suero. Su acción metabólica consiste en regular la homeostasia del calcio, inhibe la precipitación de fosfato y calcio, lo que evita la excesiva mineralización ósea. Es una proteína relativamente inestable y se metaboliza rápidamente tras liberarse a la circulación. Sus concentraciones varían durante el transcurso del día, sus picos más altos ocurren en la noche. Puede encontrarse disminuida la osteocalcina en pacientes que cursan con hipoparatiroidismo y que consumen esteroides; su concentración aumenta en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario y en la enfermedad de Paget.

### **Marcadores bioquímicos de resorción ósea**

#### *Fosfatasa ácida tartratorresistente*

Se considera el único marcador que evalúa de forma directa la actividad del osteoclasto. Existen diversas isoformas (próstata, hueso, bazo, plaquetas, eritrocitos y macrófagos); por lo que la medición de la fosfatasa ácida total es poco recomendada, la mayor parte de las fosfatasas ácidas se inhiben con la adición del tartrato; se describen dos subformas de la fosfatasa ácida tartratorresistente (FATR), llamadas banda 5a y banda 5b (con y sin ácido siálico, respectivamente). La FATR pierde más de 20% de su actividad por hora después de su toma, por lo que se debe tener cuidado en estabilizar la enzima mediante la adición de sulfato sódico o citrato.

#### *Hidroxiprolina e hidroxilisina*

Este par de elementos se forman intracelularmente durante la fase postranslacional de la síntesis del colágeno, de 12 a

14% del contenido aminoácido del colágeno se encuentra constituido por hidroxiprolina. Aproximadamente 90% se libera durante la degradación del colágeno óseo y se metaboliza principalmente en el hígado, se excreta posteriormente en la orina, donde sus formas libres pueden cuantificarse. La hidroxiprolina se considera poco específica como marcador de recambio óseo; ya que puede existir liberación de ésta por parte de otros tejidos como la piel o, bien, modificarse con la dieta.

De la hidroxilisina existen dos formas glucosiladas: la glucosil-hidroxilisina y la galactosil-hidroxilisina, esta última es más específica para el hueso. Se liberan a la circulación durante la degradación del colágeno, pueden cuantificarse en el suero y en la orina, y tienen la ventaja de que sus valores no están influidos por factores externos como la dieta.<sup>9</sup>

#### *Enlaces cruzados de hidroxipiridinolina*

La piridinolina y la desoxipiridinolina son derivados de la 3-hidroxipiridinolina, formada durante la maduración extracelular de las fibras de colágeno, se consideran un puente que dan estabilidad a la estructura de colágeno. La piridinolina puede liberarse del cartílago, el hueso y de otros tejidos como los ligamentos y los vasos sanguíneos; mientras que la desoxipiridinolina se encuentra exclusivamente en el hueso. Ambas se encuentran completamente ausentes del colágeno de la piel; las mediciones en el suero y en la orina de la desoxipiridinolina se consideran el reflejo de degradación del colágeno óseo.

#### *Enlaces telopéptidos*

Estos enlaces pueden ser de dos tipos: carbonoterminal o aminoterminal; son fragmentos que se liberan durante la actividad de los osteoclastos, por lo que se consideran los marcadores más específicos sobre la destrucción del colágeno. Su determinación se realiza en la orina (debido a su bajo peso molecular). Su principal utilidad es para valorar la respuesta y el apego al tratamiento de los pacientes.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

Los pacientes con osteoporosis deben tener una evaluación integral y los médicos deben tratar de erradicar de primera intención los factores de riesgo detectados en

los pacientes; para posteriormente investigar los factores que propician las caídas que resulten en fracturas que limiten las actividades del paciente (benzodiazepinas, ingestión de alcohol, anteojos bifocales), así como las barreras arquitectónicas de su domicilio o externas.

Para el paciente con osteoporosis y fracturas será necesario un tratamiento analgésico adecuado, así como la reparación oportuna de la fractura, lo que evitará secuelas por inmovilización, la cual generaría mayor pérdida ósea y otras complicaciones; también debe iniciarse un plan de rehabilitación temprano.<sup>11,12</sup>

Existen diversas opciones farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis, que incluyen fármacos con actividad antirresortiva, modulación selectiva de los receptores estrogénicos, anabólicos u osteoformadores y fármacos con acción mixta.<sup>13</sup>

## Calcio

La principal fuente de calcio debe ser la dieta. Los requerimientos aumentan con la edad. La cantidad de calcio que se tiene en la dieta incrementa la masa ósea durante la adolescencia y se reduce con el transcurso de los años. El complemento de calcio debe indicarse en todo paciente en el que se demuestra una baja ingestión (menor de 400 mg/día), mujeres posmenopáusicas, ancianos y pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides. Es indispensable realizar siempre un conteo de los miligramos consumidos de calcio al día y prescribir el complemento necesario. En el cuadro 6 se da una lista del contenido de calcio de algunos alimentos.

**Cuadro 6.** Cantidad de calcio proporcionado por los alimentos

<i>Alimento</i>	<i>Porción</i>	<i>Calcio (mg)</i>
Queso mozzarella	1 taza	546
Queso blanco untable	2 cucharadas	51
Queso parmesano	2 cucharadas	121
Yogurt descremado	230 g	415
Sardinias en aceite	100 g	382
Leche descremada	1 taza	290
Leche entera	1 taza	276
Berro	100 g	164
Brócoli	½ taza	96
Lentejas	1 taza	38
Almendras	½ taza	159

La absorción del citrato de calcio es menos dependiente del pH gástrico, por lo que puede administrarse con los alimentos o el estomago vacío; lo que no sucede con el carbonato de calcio, que requiere ácido gástrico para su dilución, por lo que debe ser administrado con los alimentos. La dosis recomendada es de 1 g para adultos y 1.5 g al día para mujeres posmenopáusicas o con osteoporosis, la mayoría de los pacientes tolera de forma adecuada los complementos de calcio. Algunos efectos adversos más frecuentes son náusea, dispepsia y estreñimiento.<sup>12,13</sup>

### Vitamina D

Se recomienda consumir 400 a 800 UI de vitamina D al día. Su función es mantener al calcio sérico dentro de valores normales, incrementar su absorción intestinal y aumentar la movilización de las células troncales para diferenciarse a osteoblastos. Cuando disminuye el calcio iónico sérico estimula las glándulas paratiroides, incrementando la síntesis y secreción de hormona paratiroidea con la finalidad de aumentar la reabsorción tubular renal proximal de calcio e incrementar la formación de 1.25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D.<sup>14</sup>

Las concentraciones bajas de vitamina D no sólo se han relacionado con la evolución de la osteoporosis; recientemente, su deficiencia se ha vinculado con el aumento en la incidencia de diferentes neoplasias de colon, próstata y mama, las cuales se reportan con alta mortalidad. También se han relacionado con depresión, esquizofrenia, enfermedades autoinmunitarias y cardiovasculares.<sup>14</sup>

### Bifosfonatos

Son los fármacos más prescritos y considerados de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos, los cuales, aunque se absorben mal en el intestino, se localizan preferentemente en el hueso, al unirse a los cristales de hidroxiapatita. Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea al disminuir la función osteoclástica y acortando su tiempo de vida. Estos fármacos pueden administrarse por vía oral o intravenosa; los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis incluyen etidronato, alendronato y risedronato; otros como el pamidronato se prescriben para el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Antes de iniciar el tratamiento con bifosfona-

tos es indispensable valorar la función renal, ya que la administración de bifosfonatos está contraindicada si la depuración es menor de 30 mL/min.<sup>15</sup>

### Ibandronato

Éste ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales a dosis de 2.5 mg/día o 150 mg/mes, vía oral, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. El incremento en la densidad mineral ósea que se alcanza con el consumo de ibandronato se reporta de 1.9% en la columna lumbar y de 1.2% en la cadera después de dos años de su consumo y una disminución de riesgo de fractura vertebral hasta de 52%, no así en fracturas no vertebrales.<sup>16,17</sup>

### Alendronato

Ha demostrado prevenir la pérdida ósea e incrementar la densidad mineral ósea en la cadera y en la columna en 5 a 10%; la dosis utilizada es de 5 mg diarios o 35 mg en forma semanal en mujeres recientemente menopáusicas y de 10 a 70 mg en mujeres posmenopáusicas; la duración del tratamiento aún no es clara ya que se ha observado que los beneficios esqueléticos pueden preservarse por al menos uno a dos años después de la suspensión, luego ocurre una reducción gradual de la densidad mineral ósea. La experiencia que se tiene a 10 años con el consumo continuo de alendronato a dosis de 5 mg/día demuestra que el incremento de la densidad mineral ósea que puede llegar a obtenerse es de 13.7% en la columna lumbar, de 10.3% en el trocánter y de 6.7% en la parte proximal del fémur.<sup>18,19</sup>

### Etidronato

La dosis de etidronato es de 400 mg/día por vía oral, en ciclos de dos semanas cada trimestre. Se ha demostrado que su administración por un periodo de uno a tres años incrementa la densidad mineral ósea en 4.1% en la columna lumbar, 2.3% en el cuello femoral; y reduce el riesgo de fractura del cuerpo vertebral hasta en 37%. No se observa disminución del riesgo de fractura no vertebral. El etidronato está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis de la mujer posmenopáusica en Canadá, en Estados Unidos está aprobado únicamente para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget.<sup>11</sup>



### **Risedronato**

Su consumo continuo ha demostrado un incremento en la densidad mineral ósea de la columna vertebral, con una dosis diaria de 5 mg/día o dosis semanal de 35 mg. El incremento reportado de la densidad mineral ósea es de 5.7% en la columna lumbar y de 5.4% en la cadera; la terapia durante siete años reportó un incremento de la densidad mineral ósea de 11.5% y una reducción de riesgo de fractura vertebral de 41 a 49%. Todavía no se ha demostrado la reducción de riesgo de fracturas no vertebrales con la administración de risedronato.<sup>11</sup>

### **Ácido zolendrónico**

En últimos estudios se ha tenido gran interés sobre el ácido zolendrónico en el tratamiento de la osteoporosis; este bifosfonato de aplicación intravenosa ha reportado que, a dosis de 5 mg, dosis anual (aunado a calcio y vitamina D), aumenta la densidad mineral ósea en el cuello femoral, con una reducción de hasta 70% de fracturas vertebrales.<sup>20</sup> Otros estudios demuestran que la administración de ácido zolendrónico a pacientes con fractura de cadera, durante los primeros 90 días del posoperatorio, se relacionó con disminución de la mortalidad por otras causas en 28% a cinco años,<sup>21,22</sup> esto en relación con la disminución de riesgo de nuevas fracturas. La FDA ya lo aceptó como parte del grupo de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. La dosis recomendada es de 5 mg IV diluidos en solución salina o glucosada para pasar en un lapso de 15 minutos, anualmente, en tratamiento dual con complementos de calcio y vitamina D. Los efectos adversos que llegan a ocurrir son pirexia, síntomas gripales, mialgias, cefalea, artralgias y aumento de la creatinina sérica hasta de 0.5 mg/dL, la cual en días posteriores retorna a los valores en los que se encontraba antes de su administración; síntomas observados en menos de 5% de los pacientes a los que se administra. Actualmente, el ácido zolendrónico tiende a ser una nueva alternativa en el tratamiento de la osteoporosis.<sup>20</sup>

En forma global, los efectos adversos de los bifosfonatos orales son predominantemente gastrointestinales (acidez, indigestión, pirosis y odinofagia, entre otros), por lo que es importante recomendar que su ingestión sea matutina, acompañada de 250 a 300 mL de agua y mantenerse sentado o de pie (evitar el decúbito dorsal

por un lapso de 30 minutos posterior a su ingestión). Una complicación referida con la administración de bifosfonatos es la osteonecrosis de mandíbula, complicación que ocurre con mayor frecuencia en pacientes que cursan con alguna enfermedad ósea, principalmente hipercalcemias secundarias a procesos neoplásicos en las que se da tratamiento con bifosfonatos intravenosos, vinculada con la dosis administrada y no con la duración del tratamiento. Son anecdóticos los reportes de casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos a dosis establecidas para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>20</sup>

El mantenimiento de la terapia con bifosfonatos debe acompañarse de complementos de calcio y vitamina D.<sup>14</sup>

### **Estrógenos**

La terapia sustitutiva hormonal se ha relacionado con el incremento de la masa ósea. Los regímenes que incluyen terapia con estrógenos son más efectivos en la protección contra osteoporosis que aquéllos en que se utiliza únicamente calcio; los estrógenos conjugados han mostrado que incrementan la densidad mineral ósea casi 6% en la columna y 2.8% en la cadera después de tres años de consumo. Desafortunadamente, la terapia con estrógenos tiene riesgos significativos, ya que se ha vinculado con incremento en la incidencia de cáncer uterino y de mama, así como incremento de enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular cerebral). El tratamiento sustitutivo hormonal se relega por cortas temporadas y con dosis bajas a pacientes perimenopáusicas con síntomas significativos.<sup>19</sup>

### **Tibolona**

La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas utilizado en Europa en las últimas décadas, principalmente en el tratamiento de los síntomas climatéricos y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Carece de actividad biológica intrínseca y ejerce sus efectos farmacológicos a través de metabolitos activos. De esta manera, la tibolona posee efectos tisulares específicos, induce acciones estrogénicas sobre el tejido óseo y vaginal y progestágenas en el endometrio, mientras que en el cerebro y el hígado actúa predominantemente como andrógeno. Los efectos

de la tibolona sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas se han evaluado en ensayos controlados, pero no existen datos acerca de la repercusión en el riesgo de fracturas osteoporóticas. La dosis mayor (2.5 mg) se relacionó con ganancia de masa ósea en el cuello femoral y en la cadera de 1 a 2.6%.<sup>19</sup>

### Calcitonina

Es una hormona endógena secretada por las células C parafoliculares de la glándula tiroidea; tras la exposición a calcitonina *in vitro*, los osteoclastos comienzan a alisar su borde en cepillo y se retiran de las zonas de resorción ósea. En presencia continua de calcitonina, se produce una pérdida de la acción inhibitoria, posiblemente como resultado de la producción de anticuerpos o de una regulación a la baja de los receptores de calcitonina. Puede administrarse en forma subcutánea, intramuscular e inhalada, se recomienda esta última a dosis de 200 UI al día y alternar la fosa nasal. A la calcitonina se le han atribuido ciertos efectos analgésicos; los cuales pueden aprovechar principalmente los pacientes con fracturas vertebrales, dicho efecto se atribuye a incrementos de endorfinas, inhibición de síntesis de prostaglandinas E2, interferencia con el flujo de calcio, acción sobre el sistema colinérgico o serotoninérgico y acción directa sobre receptores del sistema nervioso central. Sus posibles efectos adversos son: náuseas, proceso inflamatorio regional, rinitis o cuadros de epistaxis.<sup>4</sup>

### Esteroides anabólicos

Los esteroides con acción anabólica como estanozolol y la nandrolona incrementan en 5 a 10% la masa ósea en pacientes con osteoporosis. Esto se atribuyó previamente a un aumento de la formación ósea, aunque puede deberse a una disminución de la resorción ósea. Pueden producir efectos colaterales androgénicos y retención de líquidos. Su administración prolongada puede llevar a alteraciones de las pruebas de función hepática e incluso a la aparición de tumores hepatocelulares.<sup>23</sup>

### Hormona paratiroidea

Esta hormona incrementa la actividad osteoblástica, administrada a dosis de 20 µg/día vía subcutánea; incrementa la densidad mineral ósea de los cuerpos vertebrales en 8 a 9% y del fémur en 3%. Se asocia con

reducción de 65% en la incidencia de fracturas vertebrales y de 54% en las no vertebrales.<sup>24</sup>

La teriparatida está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con alto riesgo de fracturas. Uno de los efectos adversos observados con su administración es la hipercalcemia (hasta en 3% de los pacientes), que se corrige al ajustar la dosis del complemento de calcio y vitamina D. Se contraindica en niños y adultos que cursan con hipercalcemia, enfermedad de Paget, metástasis ósea o con antecedente de haber recibido radioterapia en alguna región ósea, ya que se ha relacionado dicha situación con el osteosarcoma.<sup>24</sup>

La asociación de teriparatida y alendronato en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides ha mostrado incremento de la densidad mineral ósea en cuerpos vertebrales a 18 meses de su consumo. El tiempo recomendado de duración del tratamiento es variable: de 18 meses en Europa y de dos años en Estados Unidos.<sup>4</sup>

### Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos; no ha demostrado eficacia para reducir el riesgo de fractura no vertebral. Tiene efecto benéfico en el perfil lipídico y disminuye la incidencia de cáncer de mama, con receptores positivos a estrógenos. La dosis recomendada es de 60 mg/día, los alimentos no alteran su absorción por lo que puede administrarse con éstos. El estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)<sup>25</sup> reportó que con la administración de raloxifeno, a dosis de 120 mg/día, hubo disminución del deterioro cognitivo en las mujeres posmenopáusicas. Ocasionalmente, se ha vinculado con episodios tromboembólicos, por lo que está contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Sus principales efectos secundarios son calambres y sofocos.<sup>26</sup>

### Ranelato de estroncio

Se ha demostrado que tiene un efecto mixto (anabólico y antirresortivo); estudios basados en reportes de biopsia de tejido óseo demuestran únicamente la reducción en la resorción, sin evidencia de incrementos en la formación ósea.<sup>18</sup> Diversos estudios demuestran que el tratamiento con ranelato de estroncio, con una dosis de 2 g al día por un lapso de tres años, disminuye hasta en 40% el

riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas; aún es incierta la relación de su consumo con la disminución de fracturas de cadera.<sup>27</sup> El ranelato de estroncio está aprobado en Europa (pero no en Estados Unidos) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Sus efectos adversos son muy pocos pero se ha relacionado con un ligero incremento de trombosis venosa en las extremidades inferiores; por lo que tendrá que realizarse una búsqueda sobre antecedentes y factores de riesgo trombóticos del paciente en quien se quiera iniciar tratamiento con ranelato de estroncio, así como su seguimiento. Se recomienda su administración de preferencia por la noche, diluido en agua.<sup>28</sup>

La inocuidad y eficacia de la administración de diversos fármacos se han demostrado a lo largo del tiempo. En la bibliografía hay seguimiento hasta por diez años para el alendronato, de siete años para el risedronato y el etidronato, calcitonina por cinco años, raloxifeno por seis años y del ranelato de estroncio por cinco años. No se describen efectos adversos mayores.

Actualmente, el tratamiento de la osteoporosis implica diversos grupos de fármacos; sin embargo, se tiene que individualizar cada tratamiento. Antes de iniciar un tratamiento, siempre hay que valorar el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, los factores de riesgo trombóticos, la edad y la capacidad para el seguimiento del tratamiento (duración, costo y efectos adversos).

### **Terapia combinada**

En mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea de la columna y la cadera, el tratamiento combinado de un bifosfonato y terapia hormonal ha demostrado aumentarla; esta variable es dependiente del bifosfonato administrado, hay mayor aumento con el consumo de alendronato. La combinación de un agente anabólico con un antirresortivo puede considerarse óptima.<sup>4,5</sup>

### **SEGUIMIENTO**

Con la administración de tratamiento antirresortivo hay detención de la pérdida ósea y, por tanto, debe haber incremento de la densidad mineral ósea. Estos cambios no son evidentes antes de los dos primeros años de iniciado el tratamiento; esto, mediante la absorciometría de energía dual de rayos X; sin embargo, debe existir

una disminución de los marcadores bioquímicos de recambio óseo a las pocas semanas, con lo que se logra detectar los fracasos terapéuticos mucho antes de que se observen los cambios en la densidad mineral ósea. El tratamiento se considera eficaz cuando los valores de los telopéptidos disminuyen al menos en 50%, en comparación con los valores anteriores al inicio del tratamiento.<sup>9,10</sup>

### **APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS NOVEDOSAS**

Actualmente, el campo del tratamiento de la osteoporosis implementa cada vez más pautas terapéuticas diferentes que posteriormente deberán considerarse y validarse para su aplicación. Se encuentran en investigación nuevos agentes no esteroideos e inhibidores del factor de necrosis tumoral como el denosumab, el cual actúa en el sistema RANK-RANKL, hay estudios con diversas dosis y tiempo de administración, que demostraron aumento de la densidad mineral ósea; sin embargo, se comparó a la vez con un bifosfonato y no superó el aumento de la densidad mineral ósea del bifosfonato y aún no demuestra alguna disminución en el riesgo de fracturas, por lo que deberá ponerse interés en este proyecto.<sup>29,30</sup>

A nivel molecular, agentes anabólicos como IGF-I WnT y sus moléculas reguladoras forman parte de nuevos tratamientos de la osteoporosis; la administración sistémica de nuevos agentes anabólicos sería un acercamiento terapéutico prometedor.

Algunos fármacos que de forma anecdótica han producido, en cierto grado, aumento de la densidad mineral ósea son: la vitamina K, complementos de magnesio, isoflavonas, tiazidas y estatinas; sin embargo, no se cuenta aún con estudios que justifiquen su prescripción como tratamiento de la osteoporosis.

### **CONCLUSIONES**

La osteoporosis es un padecimiento que tiene gran relevancia en la actualidad, dada su trascendencia económica y de funcionalidad para los pacientes afectados. La solicitud de estudios de laboratorio tiene la finalidad de descartar padecimientos que imiten a la osteoporosis,

y forma parte del seguimiento de evaluación para los pacientes que reciben tratamiento antirresortivo. Existen diversos grupos de fármacos para su tratamiento, de los cuales tenemos que recordar lo siguiente: los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica; el alendronato y el risedronato reducen el riesgo de fractura vertebral y no vertebral. El raloxifeno debe considerarse para mujeres posmenopáusicas con disminución de masa ósea o mujeres posmenopáusicas jóvenes con osteoporosis que se encuentran con alto riesgo de fractura de cuerpos vertebrales (hay que recordar que la disminución del riesgo de fracturas no vertebrales es incierta). La teriparatida (PTH1-34) se reserva para mujeres con alto riesgo de fractura con antecedente de fractura de cuerpos vertebrales; mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. La sustitución hormonal se encuentra indicada en pacientes con síntomas menopáusicos moderados a intensos, pero es necesario considerar la relación riesgo-beneficio. La calcitonina se recomienda a pacientes con osteoporosis con inicio de cinco años más allá de la menopausia, reduce el riesgo de fractura vertebral, no se recomienda para el control del dolor óseo; sin embargo, se indica para tratar el dolor subsecuente por fractura o aplastamiento de cuerpo vertebral.

Una vez iniciado el tratamiento, será necesario evaluar su respuesta con parámetros bioquímicos, así como establecer tratamiento multidisciplinario en pacientes con fracturas con la finalidad de reincorporarlos a sus actividades diarias lo más pronto posible.

## REFERENCIAS

1. Khosla SM, Melton JL. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-3000.
2. Riancho JA, Gutiérrez RP. Factores reguladores de la resorción ósea. *Rev Metab Oseo Min* 2003;(2):51-56.
3. Montenegro SD, Pedroza NI, Vargas ES. Metabolismo óseo: Actualización. *Revista de postgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2002;117:116-23.
4. Roig ED, Pérez EL. Documento de consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin* 2007;(Supl. 1):26-32.
5. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National.
6. Francis MR. Enfermedad metabólica ósea. En: Tallis CR, Filit MH, editores. *Brocklehurst's Geriátria*. España: Marban, 2007;pp:871-6.
7. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9(Suppl 1.):S3:1186-2167.
8. Cons MF. La identificación de las fracturas vertebrales. *Rev Metab Oseo Min* 2004;2(1):127-36.
9. Cons MF. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. *Rev Metab Oseo Min* 2004;2(1):37-47.
10. Cons MF. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. *Rev Metab Oseo Min* 2003;1(3):91-98.
11. Position Statement: management of osteoporosis in postmenopausal women. 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13(3):340-65.
12. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:210-8.
13. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;(33):149-76.
14. Holick FM. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
15. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. Concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
16. Miller PD, McClung MR, Macovei L. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-22.
17. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
18. Bone GH, Hosking D, Devogelaer PJ. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
19. Rose JC. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
20. Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
21. Lyles KW, Magaziner JS, Adachi JD. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1-10.
22. Black DM, Boones S, Cauley J, Delmas P, et al. Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: the HORIZON pivotal fracture trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl.):s16.
23. Canalis E, Giustina A, Bilezikian P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-9.
24. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
25. Yaffe K, Krueger K, Cummings RS. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:683-90.
26. Gol M, Baris N, Guneri S, Posaci C. The effect of raloxifene on cardiac autonomic regulation in osteoporotic women. *J AJOG* 2006;194:1249-54.

27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
28. Seeman E, Vellas B, Benhamov C. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
29. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;821-34.
30. McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9(Suppl. 1):S3.