

Osteoporosis. Problema clínico de actualidad

Juan Guzmán Cruz,* Rafael Flores Martínez,*
Ricardo Rivera Pérez,* Edgar Suárez Nadal,* Carlos d' Hyver de las Deses*

RESUMEN

La osteoporosis es un problema de salud pública que se presenta a nivel mundial. Afectando de 4 a 6 millones de mujeres en Estados Unidos. Las fracturas son las complicaciones más importantes de la osteoporosis. Tiene un gran impacto económico y de morbimortalidad. Existen diversas etiologías de la osteoporosis por lo que principalmente se subdivide en primaria y secundaria. La *National Osteoporosis Foundation* ha determinado factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, los cuales son de utilidad tanto para identificar al paciente con riesgo alto de desarrollar osteoporosis, como para ajustar el cambio de estilo de vida del paciente. El hueso trabecular es el que se somete a mayor remodelado óseo, se le encuentra principalmente en vértebras, pelvis y extremos de huesos largos, sitios en los que las fracturas son frecuentes. Actualmente se cuenta con diversas estrategias farmacológicas para el tratamiento de osteoporosis: suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos. Dentro de este grupo, el ácido zolendróico ha despertado gran interés debido a que en diversos estudios ha demostrado capacidad para aumentar la densidad mineral ósea y disminuir la morbimortalidad, además de que presenta menos efectos adversos en comparación con otros bifosfonatos.

Palabras clave: Osteoporosis, menopausia, densidad mineral ósea, fracturas.

ABSTRACT

Osteoporosis has become a world wide public health problem. In the United States alone it affects 4 to 6 million women. Fractures are the most frequent of complications osteoporosis presents creating a great impact on the economy and resulting in high morbimortality rate. There are diverse types of osteoporosis, which can be divided and subdivided into primary and secondary causes. The National Osteoporosis Foundation has identified risk factors in the development of osteoporosis, which have proven useful in signalling patients with a high risk. It is also useful in identifying patients who need to adjust to a new life style. The trabecular bone is the most subjected, to remodeling; it is principally found in vertebrae, the pelvis and terminals of long bones, which are the most frequently fractured. Currently, there are several pharmacological strategies to treat osteoporosis with supplements of calcium, vitamin D and biphosphonates. Within this group there is growing interest over zolendronic acid which in several studies has demonstrated to increase mineral bone, density and decrease in morbimortality, with minor adverse effects in comparison to biphosphonates.

Key words: Osteoporosis, menopause, bone mineral density, fractures.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es un trastorno esquelético generalizado, caracterizado por una disminución de la masa ósea que, por consiguiente, desemboca en deterioro de la calidad del tejido óseo, lo que condiciona mayor fragilidad en éste y da como resultado aumento en el riesgo de fracturas.

El impacto socioeconómico que genera la osteoporosis es alto, y la tendencia es que estos gastos aumenten aún más debido al aumento en el número de gente adulta. En los Estados Unidos la prevalencia de osteoporosis involucra aproximadamente a 6 millones de mujeres y 2 millones de hombres; con una incidencia anual de fracturas por osteoporosis de alrededor 1.2 millones. De esta población, 20% morirá por complicaciones de la propia fractura; del 80% de sobrevivientes a la fractura, un 50% serán dependientes de una residencia o de una casa de cuidado interno. Se tiene calculado que después de los 50 años de edad dos de cada 10 mujeres se encuentran en riesgo de osteoporosis y que ocho de cada 10 mujeres se diagnos-

* Servicio de Geriátria, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 10/03/08. Aceptado: 25/03/08.

Correspondencia: Dr. Juan Guzmán Cruz
Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Tel: 5230-8000 ext. 8572. E-mail: guzcru75@hotmail.com

tican después de los 70 años; por cada hombre que presenta una fractura vertebral, ocho mujeres la sufren y por cada fractura de cadera que se presentan en hombre, se registran tres entre las mujeres. Las fracturas que más frecuentemente se presentan en pacientes con osteoporosis son las de antebrazo, cuerpo vertebral y cuello femoral; aunque también son comunes fracturas en húmero, tibia, pelvis y arcos costales. El gasto anual requerido para la atención de estos pacientes supera los 10 billones de dólares.

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 conformado por calcio y fosfato en forma de cristales de hidroxapatita.

Los dos tipos de hueso que conforman el esqueleto son: el cortical o compacto y el trabecular o hueso esponjoso, su porcentaje de superficie corresponde a 80 y 20%, respectivamente, siendo el hueso trabecular el que se somete a mayor remodelado óseo. El hueso cortical se localiza en las diáfisis de los huesos largos; mientras que el hueso esponjoso se localiza principalmente en vértebras, pelvis y en las epífisis, sitios en donde frecuentemente se presentan fracturas secundarias a osteoporosis.¹

PÉRDIDA DE HUESO INVOLUTIVA

La pérdida ósea inicia entre los 35 y 40 años, debida posiblemente a un deterioro de la función os-

teoblástica. 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, encontrándose algunos otros factores de riesgo para la pérdida ósea entre los que se incluyen: bajo peso corporal, consumo de tabaco, consumo excesivo de alcohol, inactividad física, descenso de la concentración de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario con el que cursan algunos pacientes adultos.

La pérdida ósea se ve aumentada en las mujeres postmenopáusicas; sin embargo, se ha descrito que la osteoporosis en estas mujeres se presenta con mayor aceleración en pacientes con bajo peso. El aumento de grasa corporal ha sido descrito como factor protector para el desarrollo de osteoporosis por los siguientes mecanismos: 1) Incremento de la conversión de los andrógenos adrenales que se encuentran en la grasa a estrógenos. 2) El efecto que ejerce la sobrecarga mecánica sobre la estimulación ósea (favorecida por el sobrepeso). 3) El efecto protector que ejerce la grasa subcutánea para absorber los golpes secundarios a caídas.¹

La aparición de osteoporosis puede ser multifactorial, debiéndose muchas de las veces a fenómenos externos que pueden ser modificados, es por ello que la *National Osteoporosis Foundation* ha determinado factores de riesgo (mayores y adicionales) para el desarrollo de osteoporosis y fracturas, esto determinado para mujeres blancas postmenopáusicas (*Cuadro I*).^{2,3} Esto tiene la finali-

Cuadro I. Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis según la *National Osteoporosis Foundation*.

Factores mayores	Factores adicionales
Historia personal de fractura en etapa adulta	Deficiencia estrogénica temprana (antes de los 45 años de edad)
Historia de fractura por fragilidad en familiar de primer grado	Problemas de visión
Bajo peso corporal (58 kg)	Demencia
Tabaquismo actual	Fragilidad
Uso de corticoesteroides:	Caídas recientes
dosis iguales o mayores a 5 mg de prednisona	Baja ingesta de calcio
por más de tres meses	Baja actividad física
	Ingesta de alcohol

Tomado de: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2003.

En: www.nof.org/physguide/index.htm (accesada: Mayo 4, 2007).

dad de poder identificar al paciente con riesgo para desarrollo de osteoporosis y poder modificar el estilo de vida e iniciar un tratamiento oportuno.

PAPEL DE LAS HORMONAS Y MEDIADORES BIOQUÍMICOS EN LA OSTEOPOROSIS

La génesis de la osteoporosis involucra diversos mediadores bioquímicos y hormonales; sin embargo, de acuerdo con su etiología, cada uno de éstos se encontrará con mayor interacción. A continuación se realiza una breve mención de las hormonas y mediadores involucrados.

1) *Hormonas reguladoras del calcio*: Cambios en las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH), así como de los valores séricos de vitamina D, pueden ocasionar cierto grado de hipoparatiroidismo secundario, que puede tener importancia en la pérdida de hueso relacionada con la vejez y las fracturas de cadera.

2) *Estrógenos*: Existen múltiples citoquinas y factores de crecimiento que tienen una gran relación con respecto a su activación y los niveles de estrógenos: a) Se ha demostrado que los estrógenos regulan la apoptosis de los osteoclastos y sobre la producción de factor de crecimiento transformante beta (FCT- β) en osteoblastos. b) Se ha observado que después de la ooforectomía, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) incrementa su producción, lo que a su vez aumenta la de osteoclastos. c) Ante la disminución de estrógenos existe un incremento de la resorción ósea por aumento de interleucina (IL) 1 y 6.

3) *Hormonas tiroideas*: Éstas intervienen tanto en la formación como en la resorción ósea; por ello, los pacientes con trastornos tiroideos (hipertiroidismo) pueden cursar con un alto recambio óseo, no teniéndose en consideración este trastorno hormonal en la fisiopatología de osteoporosis primaria.

4) *Andrógenos*: Su deficiencia produce pérdida de masa ósea por incremento del recambio óseo, por lo que interviene en la génesis de la osteoporosis en hombres.

5) *Citoquinas*: El involucro de éstas se encuentra en relación estrecha con los valores de estróge-

nos, pudiéndose tener como evento inicial la disminución de TGF- β y el aumento de IGF-1, lo que conduce a niveles incrementados de IL-7, la cual actuará a nivel de timo, hueso y bazo, conduciendo a la activación de células T.

Las células T liberarán interferón gamma (IFN- γ), el cual inducirá la activación del gen transactivador de clase II, conduciendo al incremento de la

Cuadro II. Principales causas de osteoporosis secundaria.

Digestivas

- Hepatopatías crónicas
- Gastrectomía
- Mala absorción
- Alcoholismo

Endocrinas

- Hiperparatiroidismo
- Hipertiroidismo
- Enfermedad de Cushing
- Hiperprolactinemia

Metabólicas

- Diabetes
- Acidosis
- Hemocromatosis
- Homocisteinuria

Genéticas

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Marfan
- Osteogénesis imperfecta

Hematológicas

- Mieloma.
- Macroglobulinemia
- Tumores primarios o metastásicos

Medicamentos

- Esteroides
- Heparina
- Fósforo
- Hidantoínas
- Barbitúricos

Alimentarias y misceláneas

- Ingesta baja de calcio
- Dieta rica en proteínas
- Inmovilidad
- Déficit de vitamina D
- Artritis reumatoide
- Uso de bloqueadores de la absorción de calcio

Cuadro III. Clasificación de Riggs para osteoporosis.

	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>
Relación mujer/hombre	6:1	2:1
Edad de inicio	50 años	> 75 años.
Patogenia	Déficit estrogénico	Déficit 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 riesgos	Efectos tardíos de la deficiencia estrogénica

Tomado de: Riggs BL, Melton LJ. *Osteoporosis: etiología, diagnóstico y tratamiento*. Nueva York: Raven Press, 1988. pp 171-271.

presentación antigénica por las células como los macrófagos.

La deficiencia de estrógenos conlleva a una disminución de antioxidantes, aumentando los niveles de radicales libres, los cuales amplificarán la activación de células T, la presentación antigénica, la osteoclastogénesis y la producción de FNT por los osteoclastos, este último incrementará los niveles de IL 1 y así estimulan la producción de RANK (ligando del activador del receptor de NFκB), el cual tiene un efecto paracrino para la activación de osteoclastos junto al M-CSF, conduciendo a la formación de osteoclastos, suprimiendo junto con IL-7 a los osteoblastos.

CLASIFICACIÓN

Existen múltiples clasificaciones de la osteoporosis, las cuales están basadas en diferentes criterios como edad de inicio (juvenil, adulto joven, premenil senil y senil), etiología (idiopática o secundaria o extensión (localizada o generalizada).

La mayoría divide a la osteoporosis en primaria y secundaria, clasificación con la que se pueden identificar diferentes patologías que pudieran generar osteoporosis, ya sea de forma única o conjugada (*Cuadro II*). Otra clasificación utilizada es la propuesta por Riggs, el cual divide en dos tipos a la osteoporosis: con presentación postmenopáusica y la que se presenta en el anciano; esta clasifi-

ción se basa en aspectos descriptivos de cada uno de los grupos (edad, sexo, velocidad de daño, localización ósea, etcétera) (*Cuadro III*).

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de osteoporosis debe realizarse un interrogatorio adecuado, haciendo énfasis en tiempo de evolución de la menopausia en mujeres o datos de hipogonadismo en hombres, cálculo de ingesta diaria de calcio en la dieta, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, antecedente de cirugía gastrointestinal, hepatopatía, búsqueda de sintomatología tiroidea e ingesta de fármacos, entre otros. La radiología ósea detecta osteopenia cuando la pérdida de masa ósea supera el 30%, por lo que no es una técnica válida para el diagnóstico precoz de la enfermedad ni para valorar la magnitud de la pérdida. En la actualidad se cuenta con diversos estudios de radiología y de laboratorio de utilidad para la evaluación de osteoporosis.

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) se emplea para establecer el diagnóstico de osteoporosis, estimar el riesgo de fractura e identificar a los candidatos para inicio de tratamiento y evaluación del tratamiento. Entre las técnicas para su medición se cuenta con: absorciometría simple y de energía dual de rayos X, tomografía cuantitativa computada, radiogrametría dual de rayos X, absorciometría radiológica y ultrasonido cuantitativo,

así como con otros métodos que son poco accesibles y tienen una precisión muy baja. La absorciometría de energía dual por rayos X (ADEX) es la más recomendable por su precisión, la escasa radiación a la que se expone el paciente y la posibilidad de realizarla tanto en esqueleto axial como periférico; además, permite evaluar los sitios anatómicos más frecuentes de fractura por osteoporosis (cadera y columna).

La realización de la ADEX está justificada en mujeres con menopausia precoz y en postmenopáusicas con uno o más factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea o en pacientes con sospecha radiográfica de osteoporosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido los conceptos densitométricos de normalidad, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa en mujeres postmenopáusicas (*Cuadro IV*).

Entre los exámenes de laboratorios para la evaluación de un paciente con osteoporosis de forma inicial se recomienda: velocidad de sedimentación globular, biometría hemática, fosfatasa alcalina, creatinina, fósforo, calcio sérico y urinario; y al menos en la primera valoración y de acuerdo a los datos encontrados durante el interrogatorio, determinación de 25-OH-vitamina D y/o parathormona y hormona estimulante del tiroides. En caso de haber fractura de cuerpos vertebrales tendrá que solicitarse estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para descartar otras enfermedades óseas (neoplasias primarias o metastásicas, mieloma, etcétera).⁹

Actualmente se cuenta con marcadores bioquímicos que aportan mayor información sobre el po-

sible desacoplamiento óseo (destrucción/formación). Estos marcadores evalúan el resultado de las dos actividades del metabolismo óseo: a) la producción de hueso nuevo que es mediado por osteoblastos y b) la pérdida ósea en la que están involucrados los osteoclastos. Estos marcadores son enzimas o proteínas secretadas durante la actividad de los osteoblastos u osteoclastos, o bien, sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I. Estos marcadores pueden ser medidos en orina y suero. La mayoría de los marcadores miden la destrucción de colágeno tipo I, ya que es uno de los principales componentes de la matriz orgánica. Habitualmente se solicitan para la evaluación de ritmo del recambio óseo, monitoreo de adherencia y respuesta a tratamiento e identificación de mujeres en riesgo alto de osteoporosis, así como para realizar diagnósticos diferenciales entre enfermedades del metabolismo óseo.

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 fosfatasa ácida total es poco recomendada. La mayoría de las fosfatasas ácidas se inhiben con la adición del tartrato; sin embargo, existen dos subformas de fosfatasa ácida tartratorresistente (FATR), llamadas banda 5a y banda 5b (con y sin ácido siálico, res-

Cuadro IV. Categorías propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo con la densidad mineral ósea (DMO).

Categoría	Criterios
Normal	Valor de DMO o CMO normal superior de menos una desviación estándar (DE) de la referencia media para adultos jóvenes
Baja masa ósea (osteopenia)	Valor de DMO o CMO mayor de una pero menor de 2.5 DE
Osteoporosis	Un valor de DMO o CMO mayor de 2.5 DE
Osteoporosis severa (osteoporosis establecida)	Valor de DMO o CMO criterio de osteoporosis en combinación con una o más fracturas por fragilidad

pectivamente). FATR pierde más del 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. Éste es un proceso innecesario si se realiza el análisis de la FATR 5b, fracción con mayor sensibilidad y especificidad de la fracción ósea.

Hidroxiprolina e hidroxilisina. Este par de elementos se forman intracelularmente durante la fase postranslacional de la síntesis del colágeno. Del 12 al 14% del contenido aminoácido de la colágena se encuentra constituido por hidroxiprolina. Aproximadamente 90% se libera durante la degradación de la colágena ósea, metabolizándose principalmente en el hígado y excretándose posteriormente por la orina, donde sus formas libres pueden cuantificarse. La hidroxiprolina es considerada poco específica como marcador de recambio óseo, ya que puede existir liberación de ésta por parte de otros tejidos como la piel o bien ser modificada por la dieta.

De la hidroxilisina existen dos formas glucosiladas: la glucosil-hidroxilisina y la galactosil-hidroxilisina, siendo más específica para hueso esta última. Ambas son liberadas a la circulación durante la degradación del colágeno. Se puede cuantificar tanto en suero como en orina, teniendo la ventaja que sus valores no se ven influenciados por factores externos como la dieta.

Enlaces cruzados de hidroxipiridinolina. La piridinolina y la desoxipiridinolina son derivados de la 3-hidroxipiridinolina, la cual se forma durante la maduración extracelular de las fibras de colágeno; se consideran como puentes que dan estabilidad a la estructura de colágena. La piridinolina puede ser liberada de cartílago, hueso y de otros tejidos como ligamentos y vasos sanguíneos; en cambio, la desoxipiridinolina está presente exclusivamente en el hueso. Ambas se encuentran completamente ausentes de la colágena de la piel.

Las mediciones de desoxipiridinolina en suero y en orina son consideradas como el reflejo de degradación de la colágena ósea.

Enlaces telopéptidos. Estos enlaces pueden ser de dos tipos: Carbonoterminal (CTX) o aminoterminal (NTX). Son fragmentos que se liberan durante la actividad de los osteoclastos, por lo que se

consideran los marcadores más específicos de la destrucción de colágena. Su determinación se realiza en orina (debido a su bajo peso molecular). Su principal utilidad es para valorar la respuesta y apego de los pacientes al tratamiento.

Marcadores bioquímicos de formación ósea

Propéptidos del colágeno tipo I. En el hueso, el colágeno tipo I es sintetizado y secretado a la matriz como propéptidos de cadena única. El análisis se realiza mediante anticuerpos policlonales que detectan fragmentos intactos aminoterminal y carboxiterminal de procolágeno, liberándose a la circulación tras la formación de las fibrillas extracelulares. Debido a que los fragmentos carboxiterminal y aminoterminal se generan a partir de colágeno recién sintetizado, se considera que los propéptidos son mediciones cuantitativas de la producción del colágeno tipo I.

Fosfatasa alcalina. Más del 95% de la fosfatasa alcalina (FA) 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 es considerado como un buen marcador de formación ósea. La sensibilidad y especificidad de la fosfatasa alcalina como marcador óseo se ve disminuida en los pacientes que presentan 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 parecen proporcionar la sensibilidad, la especificidad, el costo-beneficio y la fiabilidad requeridos para su aplicación rutinaria. Su elevación puede presentarse en pacientes con osteoporosis, cuando el remodelado óseo se encuentra aumentado, pudiendo presentarse valores altos en presencia de fracturas y en enfermedades que cursan con osteoporosis como hipotiroidismo e hiperparatiroidismo.

Osteocalcina. La osteocalcina es producida por el osteoblasto. Es considerada una proteína ósea específica, dependiente de la vitamina K y fijadora de calcio y es la proteína no colágena unida a hidroxipatita 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 homeostasis del calcio, inhibiendo la precipitación de fosfato y calcio, lo que evita la excesiva mineralización ósea. La osteocalcina se puede encontrar disminuida en pacientes que cursan con hipoparatiroidismo y uso de esteroides; mientras que su concentración está aumentada en el hiperparatiroidismo y en la enfermedad de Paget.

Es una proteína relativamente inestable y se metaboliza rápidamente tras ser liberada a la circulación. Sus niveles varían durante el transcurso del día, teniendo sus picos más altos durante la noche.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Es indispensable conocer la relación que existe entre este grupo de medicamentos y la génesis de la osteoporosis, ya que la utilización de glucocorticoides es cada vez mayor en diversas especialidades médicas debido a los beneficios terapéuticos que se obtienen con su uso. La mayoría de las veces se contemplan los efectos adversos inmediatos de los glucocorticoides; sin embargo, pocas ocasiones se pone atención en la evaluación del paciente que recibirá tratamiento crónico.

Se conoce que los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio a nivel renal y disminuyen su absorción a nivel gastrointestinal, lo que origina descenso del calcio sérico y aumento de la hormona paratiroidea (hipoparatiroidismo secundario), situación que favorecerá un recambio óseo directo, aumentando el número de unidades remodeladoras de hueso y la inducción de la resorción ósea. Muchos pacientes pueden presentar miopatía por esteroides, la cual genera debilidad e inactividad, ocasionando pérdida de masa ósea que puede ser hasta del 1% por semana de inactividad en cuerpos vertebrales.⁸

A nivel celular, se ve aumento de la apoptosis de osteoblastos e incremento de factor de crecimiento semejante a la insulina, lo cual disminuirá el número de osteoblastos y la producción de colágena; también se observa aumento del factor deri-

vado de plaquetas.⁸ Se ha descrito que la pérdida ósea se presenta con el uso de glucocorticoides a partir de los tres meses de su utilización, con una dosis de 7.5 mg de prednisona o su equivalente, no importando su vía de administración (oral, tópica o inhalada). Por esta razón, en todos los pacientes en quienes se inicie tratamiento con esteroides y se considere que su utilización va a ser por tiempo prolongado, debe realizarse evaluación inicial (clínica, bioquímica y radiológica), modificación de estilo de vida, reducción de factores de riesgos propios para el desarrollo de osteoporosis y, en caso necesario, iniciar tratamiento.

TRATAMIENTO

La terapia del paciente con osteoporosis no sólo va encaminado al tratamiento farmacológico para ésta, sino también a iniciar medidas adecuadas para erradicar factores de riesgo, prevención de nuevas fracturas, rehabilitación del paciente de forma temprana para que vuelva a incorporar a sus actividades cotidianas y disminuir el dolor cuando éste se presente, manteniendo la funcionalidad para evitar la inmovilidad y perpetuar mayor pérdida ósea.

De forma inicial, la primera meta es la reducción de los factores de riesgo: disminuir condiciones que lleven al paciente a presentar mayor número de caídas, mantener al paciente en peso adecuado, sugerir ejercicio de acuerdo con su capacidad funcional, evitar la prescripción de benzodiazepinas de vida media prolongada, limitar la ingesta de café y tabaco, así como contar con apoyo visual adecuado.

Una vez que los pacientes presentan fracturas, la intervención terapéutica involucra la disminución del dolor, pudiéndose dar manejo con compresas húmedas (calientes y ocasionalmente frías) con la finalidad de disminuir el espasmo muscular subsecuente. La intervención farmacológica puede incluir analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares o, en el caso de fracturas de cuerpos vertebrales, el uso de calcitonina o tratamiento quirúrgico.

La estrategia farmacológica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis incluye fármacos

con actividad antirresortiva, modulación selectiva de los receptores estrogénicos, anabólicos u osteoformadores y con acción mixta. A continuación se describen los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de osteoporosis, así como la evidencia demostrada en la reducción de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales con su empleo.

Calcio y vitamina D

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 suplemento de calcio debe indicarse en todo paciente en el que se demuestra baja ingesta (menor 400 mg/día), así como en mujeres postmenopáusicas, ancianos y pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides.

La absorción del citrato de calcio es menos dependiente del pH gástrico, lo que no sucede con el carbonato de calcio que requiere la presencia de ácido gástrico para su dilución. La dosis recomendada es de 1 g para adultos y 1.5 g al día para mujeres postmenopáusicas o con osteoporosis. La mayoría de los pacientes toleran de forma adecuada los suplementos de calcio. Los efectos adversos más frecuentes y causa de suspensión de su uso principalmente son náusea, dispepsia y estreñimiento. Se debe tener en consideración que los suplementos de calcio pueden interferir con la absorción de algunos nutrientes o fármacos como flúor, hierro, zinc, betabloqueadores, salicilatos, bifosfonatos y tetraciclinas.

La vitamina D tiene como función mantener al calcio sérico dentro de valores normales, incrementar su absorción a nivel intestinal y aumentar la movilización de las células troncales para diferenciarse hacia osteoblastos. Cuando disminuye el calcio iónico sérico, estimula a las glándulas paratiroides, incrementando la síntesis y secreción de hormona paratifoidea, lo que aumenta la reabsorción tubular renal proximal de calcio y la formación de $1,25-(OH)_2$ vitamina D. Las razones para usar suplementos de vitamina D y calcio se derivan de que un tercio de las pacientes con osteoporosis postmenopáusica tiene balance negativo de calcio, 75% tiene mala absorción y 60% tiene concentraciones bajas de $1,25-(OH)_2$ vita-

mina D, además de niveles de IL-1 y FNT elevados debido a la deficiencia estrogénica; mientras que en los pacientes con osteoporosis senil su indicación se justifica en que éstos presentan baja absorción de calcio y, por consiguiente, hiperparatiroidismo secundario.

Los niveles bajos de vitamina D no sólo se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis, en últimas fechas su déficit se ha asociado con el aumento en la incidencia de diferentes neoplasias (de colon, próstata y mama, las cuales involucran alta mortalidad), así como con el desarrollo de esquizofrenia, depresión, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares.¹⁰

Estrógenos

La terapia sustitutiva hormonal ha sido asociada con el incremento de masa ósea. Los regímenes que incluyen terapia con estrógenos son más efectivos en la protección contra osteoporosis en comparación con los que únicamente utilizan calcio. Los estrógenos conjugados han mostrado que incrementan la densidad mineral ósea (DMO) casi 6% en la columna y 2.8% en la cadera después de tres años de uso. Desafortunadamente, la terapia con estrógenos presenta riesgos significativos, ya que se ha asociado con incremento en la incidencia de cáncer uterino y de mama, así como incremento de trombosis venosas, por lo que el tratamiento sustitutivo hormonal ha quedado relegado sólo al empleo por cortas temporadas y a bajas dosis para pacientes que presentan importantes síntomas perimenopáusicas.¹¹

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

andrógeno. Los efectos de la tibolona sobre la masa ósea en mujeres postmenopáusicas han sido evaluados en ensayos controlados, pero no existen datos acerca del impacto sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas. La dosis mayor (2.5 mg) se asoció con ganancia de masa ósea en el cuello femoral y en cadera (de 1 a 2.6%).¹²

Calcitonina

Es una hormona endógena secretada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides. 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. Su administración puede ser subcutánea, intramuscular o inhalada, recomendándose esta última a dosis de 200 UI al día, alternándose la fosa nasal. A la calcitonina se le han atribuido ciertos efectos analgésicos, los cuales se pueden aprovechar principalmente en pacientes con fracturas vertebrales; dicho efecto se atribuye a incremento 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 náusea, proceso inflamatorio regional, rinitis o cuadros de epistaxis.

Esteroides anabólicos

Los esteroides con acción anabólica tales como estanozol y nandrolona incrementan de 5 a 10% la masa ósea en la osteoporosis. Esto ha sido atribuido a incremento de la formación ósea, aunque puede deberse a disminución de la resorción ósea. Su uso puede favorecer efectos secundarios, principalmente de tipo androgénico, y retención de líquidos. Su administración prolongada puede conducir a alteraciones de las pruebas de función hepática e incluso al desarrollo de tumores hepatocelulares.

Hormona paratiroidea

Esta hormona, administrada por vía subcutánea a dosis de 20 µg diarios, incrementa la actividad osteoblástica, aumenta la DMO de 8 a 9% en cuerpos vertebrales y 3% en fémur, y se asocia con reducción de 65% en la incidencia de fracturas vertebrales y 54% en no vertebrales. El tereparatide está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con alto riesgo de fracturas.

Los efectos adversos observados después de su administración incluyen hipercalcemia, la cual se presenta hasta en 3% de los pacientes, corrigiéndose al ajustar la dosis del suplemento de calcio y vitamina D. Está contraindicada en niños y adultos que cursen con hipercalcemia, enfermedad de Paget, metástasis óseas o con antecedente de haber recibido radioterapia en alguna región ósea debido a que se ha relacionado con el desarrollo de osteosarcoma.¹³

La asociación de tereparatide y alendronato en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides ha mostrado producir incremento de la DMO en cuerpos vertebrales a 18 meses de su uso.

El tiempo recomendado de duración de tratamiento es variable: 18 meses en Europa y dos años en Estados Unidos.

Bifosfonatos

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. Estos fármacos pueden ser administrados por vía oral o intravenosa. Los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis incluyen etidronato, alendronato y risedronato; otros como el pamidronato es utilizado en el tratamiento de hipercalcemia maligna.

Ibandronato. Éste ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales a dosis de 2.5 mg/día por vía oral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida. Se indica su administración por vía oral en dosis mensual de 150 mg o

dosis de 3 mg para aplicarse cada 3 meses por vía intravenosa (esta presentación no se comercializa en México). El incremento en la densidad mineral ósea (DMO) que se alcanza con el uso de ibandronato es de 1.9% en columna lumbar y 1.2% en cadera después de dos años de su utilización. Disminuye el riesgo de fractura vertebral hasta en 52%, no así en fracturas no vertebrales.¹⁵

Alendronato. Ha demostrado prevenir la pérdida ósea e incrementar la DMO tanto en la cadera como 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 postmenopáusicas. La duración del tratamiento aún no es clara, ya que se ha observado que los beneficios esqueléticos pueden ser preservados al menos por uno a dos años después de la suspensión, aunque existe reducción gradual de la DMO. La experiencia que se tiene a 10 años con el uso continuo de alendronato en dosis de 5 mg día demuestra que el incremento de la DMO que se puede llegar a obtener es de 13.7% en columna lumbar, 10.3% en trocánter y 6.7% en la parte proximal del fémur.¹⁴

Etidronato. La dosis usual de etidronato es de 400 mg/día por vía oral, en ciclos de dos semanas cada trimestre. Su uso durante uno a tres años ha demostrado incremento de la DMO de 4.1% en columna lumbar y 2.3% en cuello femoral. Reduce el riesgo de fractura de cuerpo vertebral hasta en 37%, pero no así el de fractura no vertebral. El uso de etidronato está aprobado para la prevención y tratamiento de osteoporosis de la mujer postmenopáusica en Canadá; mientras que en Estados Unidos está aprobado únicamente en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget.¹⁵

Residronato. Su uso continuo con dosis diaria de 5 mg/día o semanal de 35 mg/día ha demostrado incremento de la DMO en la columna vertebral; 5.7% en columna lumbar y 5.4% en cadera. La terapia por siete años ha mostrado incremento de la DMO de hasta 11.5%, y reducción de riesgo de fractura vertebral de 41–49%; sin embargo, el uso de residronato no ha demostrado reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.¹⁵

Ácido zolendróico. Recientemente, el uso del ácido zolendróico para el tratamiento de la osteo-

porosis ha despertado un gran interés. Es un bifosfonato de aplicación intravenosa. Se ha reportado que en dosis anual de 5 mg, asociado con calcio y vitamina D, aumenta la DMO en cuello femoral y reduce hasta en 70% el riesgo de fracturas vertebrales.¹⁵ La administración de ácido zolendróico durante los primeros 90 días del postoperatorio en pacientes con fractura de cadera ha demostrado disminución de hasta de 28% en la cifra de mortalidad a cinco años. Otros estudios han demostrado disminución del riesgo de nuevas fracturas.¹⁶ El ácido zolendróico ha sido ya aceptado por la FDA como parte del grupo de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. La dosis recomendada es de 5 mg administrados por vía intravenosa, diluidos en solución salina o glucosada para pasar en un lapso de 15 minutos, de forma anual en tratamiento dual con suplementos de calcio y vitamina D. Dentro de los efectos adversos se refiere 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 encontraban antes de su administración. Esta sintomatología se observa en menos del 5% de los pacientes a los que se administra. El ácido zolendróico tiende a ser una nueva alternativa en el tratamiento de la osteoporosis. Actualmente la presentación es de 4 mg, pero dentro de poco tiempo estará a la venta la presentación de 5 mg para administración intravenosa.

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 el que su ingesta sea matutina y acompañarse con 250 a 300 mL de agua, manteniéndose sentado o de pie, evitando el decúbito dorsal por un lapso de 30 minutos después de su ingesta. Una complicación referida con el uso de bifosfonatos es la osteonecrosis de mandíbula. Este problema se presenta con mayor frecuencia en pacientes a los que se da manejo con bifosfonatos intravenosos por cursar con alguna enfermedad ósea, principalmente hipercalcemias por neoplasias. Esta problemática es dosis-dependiente, no teniendo relación la duración de tratamiento. Los reportes de casos de osteonecrosis de

mandíbula en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos a dosis establecidas para tratamiento de osteoporosis son anecdóticos.¹⁵

La terapia con bifosfonatos se debe hacer acompañar de suplementos de calcio y vitamina D.

Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Su empleo no ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fractura no vertebral. Tiene efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y disminuye la incidencia de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. La dosis recomendada es de 60 mg/día; se puede administrar con los alimentos ya que éstos no alteran la absorción del raloxifeno. En el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*),¹⁸ se demostró que la administración de raloxifeno en dosis de 120 mg/día disminuye la presencia de deterioro cognitivo en mujeres postmenopáusicas. Ocasionalmente se ha asociado a episodios tromboembólicos, por lo que está contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Los efectos secundarios más frecuentemente referidos son calambres y sofocos.

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 evidenciar incremento en la formación ósea.¹⁹ Diversos estudios han mostrado que el tratamiento con ranelato de estroncio en dosis de 2 g al día, administrado por un lapso de tres años, disminuye hasta en 40% el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas; aún es incierto si tiene capacidad para reducir el riesgo de fracturas de cadera.²⁰ El ranelato de estroncio está aprobado en Europa, pero no en Estados Unidos, para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Sus efectos adversos son muy pocos. Su empleo ha sido asociado con ligero incremento de trombosis venosa en extremidades inferiores, por lo que ten-

drá que realizarse una búsqueda, así como una vigilancia posterior, de antecedentes y factores de riesgo trombóticos del paciente al que se administrará ranelato de estroncio. Su administración debe ser en ayuno, preferentemente por la noche y con el fármaco diluido en agua.

La seguridad y eficacia del uso de medicamentos en el tratamiento se ha demostrado a lo largo del tiempo. En la literatura existen reportes de seguimiento de hasta por 10 años para el uso con alendronato, por siete años con risedronato y etidronato, por cinco años con calcitonina, por seis años con raloxifeno y por cinco años con ranelato de estroncio, sin que durante ese tiempo se registraran efectos adversos mayores. Actualmente, el tratamiento de la osteoporosis implica diversos grupos de fármacos; sin embargo, la terapia se tendrá que individualizar con cada paciente. Antes de iniciar un tratamiento se recomienda valorar siempre: riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, factores de riesgo trombóticos y edad, así como apego al tratamiento por parte del paciente, tanto por duración como por costo y efectos adversos.

Terapia combinada

En mujeres postmenopáusicas con baja DMO de columna y cadera el tratamiento combinado de un bifosfonato y terapia hormonal ha demostrado su aumento, siendo esta variable dependiente del bifosfonato utilizado; demostrándose mayor aumento con el uso de alendronato. La combinación de un agente anabólico con un antirresortivo puede ser considerada como tratamiento óptimo.¹⁵

Recomendaciones

Bifosfonatos: Son los fármacos de primera línea en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Alendronato y risedronato reducen el riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral.

Raloxifeno: Debe ser considerado en mujeres postmenopáusicas con disminución de masa ósea o mujeres postmenopáusicas jóvenes con osteoporosis que se encuentran con alto riesgo de fractura de cuerpos vertebrales, recordando que aún

es incierta la disminución de riesgo de fracturas no vertebrales.

Tereparatide (PTH1-34): Está reservado para mujeres con alto riesgo de fractura y con antecedente previo de fractura de cuerpos vertebrales. Mejora la DMO y reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales.

Tratamiento hormonal: Indicado para pacientes con síntomas menopáusicos de moderados a severos, considerando el riesgo-beneficio.

Calcitonina: Recomendada para pacientes con osteoporosis cinco años más allá de la menopausia. Reduce el riesgo de fractura vertebral. No es recomendada para yugular dolores óseos; sin embargo, se encuentra indicada para el dolor subsecuente por fractura o aplastamiento de cuerpo vertebral.

Aproximaciones terapéuticas

El campo del tratamiento de la osteoporosis va implementando cada vez más diversas pautas terapéuticas que se deberán tener en consideración y ser validadas posteriormente y, de acuerdo con sus resultados, ser aplicadas posteriormente. En la actualidad se encuentran en investigación nuevos agentes no esteroideos e inhibidores de factor de necrosis tumoral como el denosumab. Este fármaco actúa a nivel del sistema RANK-RANKL. El estudio sobre su uso, con diversas dosis y distinto tiempo de administración, ha demostrado que tiene capacidad para aumentar la DMO, pero comparativamente con el uso de un bifosfonato, no supera el aumento de la DMO producido por este último; y aunque no ha demostrado alguna capacidad para disminuir el riesgo de fracturas, se deberá poner interés en este proyecto. A nivel molecular, los agentes anabólicos como IGF-I WnT y sus moléculas reguladoras se perfilan como nuevos y prometedores tratamientos para la osteoporosis. De forma anecdótica se ha observado que algunos fármacos como vitamina K, suplementos de magnesio, isoflavones, tiazidas y estatinas, son capaces de generar cierto grado de aumento de la DMO; sin embargo, aún no se cuenta con estudios que justifiquen su uso en el tratamiento de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francis MR. Enfermedad metabólica ósea. En: Tallis CR, Fillit MH. Marban. Brocklehurst's Geriatrics. España, 2007; 871-76.
2. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2003. Accessed May 4, 2007, at www.nof.org/physguide/index.htm
3. Khosla SM, Melton JL. Osteopenia. N Engl J Med 2007; 356: 2293-3000.
4. Montenegro SD, Pedroza NI, Vargas ES. Metabolismo óseo: Actualización. Revista de Postgrado de la VI Cátedra de Medicina 2002; 117: 116-123.
5. Riancho JA, Gutiérrez RP: Factores reguladores de la resorción Ósea. Rev Metab Oseo Min 2003; 1 (2): 51-56.
6. Cons MF. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Rev Metab Oseo Min 2003; 1 (3): 91-98.
7. Cons MF. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Rev Metab Oseo Min 2004; 2 (1): 137-147.
8. Huerta YG, Arce SA, Casas ME. Osteoporosis inducida por corticoesteroides. Rev Metab Oseo Min 2003; 1 (2): 149-179.
9. Roig ED, Pérez EL. Documento de consenso 2006 de la Sociedad Española de reumatología sobre la osteoporosis Postmenopáusica. Reumatol Clin 2007; supl 1: 26-32.
10. Holick FM. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
11. Rose JC. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353: 595-503.
12. Meunier PJ, Roux C, Seaman E. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in woman with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459-468.
13. Canalis E, Giustina A, Bilezikian P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 905-909.
14. Lee Rs, Wait R. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2006; 13 (3): 340-365.
15. Bone GH, Hosking D, Devogelaer PJ. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189-1199.
16. Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once - yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.
17. Lyles KW, Magaziner JS, Adachi JD. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip Fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1-10.
18. 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: 683-690.
19. 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: 2816-2822.
20. 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: 1113-1120.
21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz. Denosumab in postmenopausal women with low bone miner density. N Engl J Med 2006; 355: 821-834.
22. Cons MF. La identificación de las fracturas vertebrales. Rev Metab Oseo Min 2004; 2 (1): 127-36.

23. Hodsmán AB, Baver DC, Larry D. Parathyroid hormone and teriparatide for treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Reviews*. 2005; 26; (5): 688-703
24. McLean RR, Jacques FP, Selhub J. Homocysteine as predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049.
25. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. Concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
26. 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: 1315-1322.
27. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 210-218.
28. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civiyelli R. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: One year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838-1846.
29. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; (33) 149-176.
30. Black DM, Boones S, Cauley J, Delmas P, Eastell R, Reid I, Rosario-Jansen T, Caminis J, Zhang J, Hu H, Cummings S. 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 Min Res* 2006; 21 (suppl): s16.
31. Gol M, Baris N, Guneri S, Posaci C. The effect of raloxifene on cardiac autonomic regulation in osteoporotic women. *J AJOG* 2006; 194: 1249-1254.
32. McClung M. Role of rankl inhibition in osteoporosis. *Arth Res Ther* 2007; 9 (suppl 1): S3: 1186-2167.
33. Virk M, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arth Res Ther* 2007; 9 (suppl 1): S3: 1186-2167.
34. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin. *Arth Res Ther* 2007; 9 (suppl 1): S3: 1186-2167.
35. Takayanagi H, Ogasawara K, Chiba T, Murata S, Sato K. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000; 408: 600-605.
36. Censi S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Quian WP. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10405-10410.
37. Kotake S, Nanke Y, Mongi M, Kawamoto M, Furuya T, Yago T. IFN-gamma -producing human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes via the expression of RANKL. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3353-3363.
38. Gao Y, Quian WP, Dark K, Toraldo G, Lin AS, Guldberg RE. Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16618-16623.
39. Toraldo G, Roggia C, Quian WP, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 125-130.
40. Russell GR, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18 (suppl 1): S3-10.
41. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
42. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 373-378.