



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PERFIL Y USO DE LOS FÁRMACOS OSTEOFORMADORES
EN CANTABRIA**

**PROFILE AND USE OF OSTEOFORMING DRUGS IN
CANTABRIA**

Autor/a: Clara Palacios Fernández de Arróyabe

**Director/es: Álvaro Pérez Martín y Víctor Jacinto Ovejero
Gómez**

Santander, mayo 2024

INDICE

1. INTRODUCCION.....	5
2. METABOLISMO OSEO FISIOLÓGICO.....	6
2.1. Células óseas.....	6
2.2. Remodelado.....	8
3. OSTEOPOROSIS.....	8
3.1. Osteoporosis primaria.....	9
3.2. Osteoporosis secundaria.....	10
3.3. Clínica osteoporótica	11
4. EPIDEMIOLOGIA.....	12
5. FACTORES DE RIESGO.....	13
5.1. FRAX.....	14
6. DIAGNÓSTICO.....	15
6.1. Densitometría	16
7. TRATAMIENTO.....	18
7.1. Medidas conductuales.....	18
7.2. Tratamiento farmacológico	21
7.2.1. Terapia hormonal sustitutiva.....	21
7.2.2. SERM-Raloxifeno.....	22
7.2.3. Bifosfonatos	22
7.2.4. Denosumab.....	24
7.2.5. Ranelato de Estroncio	25
7.2.6. Teriparatida	25
7.2.7. Romosozumab	26
7.2.8. Algoritmo de elección del tratamiento inicial	28
7.2.9. Algoritmo de continuación del tto a largo plazo	28
8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	29
8.1. Objetivos primarios	29
8.2. Objetivos secundarios.....	29
9. METODOLOGÍA.....	29
9.1. Diseño.....	29
9.2. Sujetos de estudio	29
9.3. Variables estudiadas.....	29
9.4. Análisis estadístico.....	31
10. RESULTADOS	31
10.1. Romosozumab.....	31
10.1.1. Variables sociodemográficas.....	31
10.1.2. Factores de riesgo	32
10.1.3. Tolerancia al fármaco	35
10.1.4. Manejo	35
10.2. Teriparatida (PTH)	36
10.2.1. Variables sociodemográficas	36
10.2.2. Factores de riesgo	37
10.2.3. Tolerancia al fármaco	40
10.2.4. Manejo.....	40
11. DISCUSIÓN	40
12. CONCLUSIONES.....	42
13. BIBLIOGRAFÍA	43

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad esquelética que condiciona fracturas.

Objetivos: Estudiar el perfil y uso de los fármacos osteoformadores Teriparatida y Romosozumab en Cantabria.

Material y métodos: Estudio observacional de sujetos en tratamiento con Teriparatida y Romosozumab. Se analizaron variables sociodemográficas, factores de riesgo y clínicas. Resultados: 99 pacientes, 33 con Romosozumab y 66 con Teriparatida. La edad media con Romosozumab fue de $68,3 \pm 14,1$ años, con factores de riesgo (90.9%); con fractura vertebral previa (100%) y no vertebral (24.2%) principalmente cadera. Medicina Interna (56,25%) inició y siguió el tratamiento predominantemente. Para teriparatida la edad media fue de $71,4 \pm 10,3$ años, con factores de riesgo (90.9%); presentaban fractura vertebral previa el 74,2% y no vertebrales el 48.5%; inició y siguió el tratamiento predominantemente medicina Interna (36,36%) y Reumatología (36,36%).

Conclusiones: La Teriparatida y el Romosozumab se usan en pacientes de muy alto riesgo de fracturas. El perfil del paciente con Romosozumab y teriparatida es una mujer de 70 años, con múltiples fracturas vertebrales y varios factores de riesgo con un diagnóstico previo de osteoporosis. Los sujetos con Romosozumab presentan más fracturas de cadera previas. Los pacientes tratados con Romosozumab presentan un nivel adecuado de vitamina D pero no los de Teriparatida. El internista y el reumatólogo son los que principalmente diagnostican.

Palabras clave: Osteoporosis. Romosozumab. Teriparatida

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a skeletal disease that leads to fractures.

Objectives: To study the profile and use of the osteoanabolic drugs Teriparatide and Romosozumab in Cantabria.

Material and Methods: Observational study of subjects treated with Teriparatide and Romosozumab. Sociodemographic variables, risk factors, and clinical data were analyzed. Results: 99 patients, 33 with Romosozumab and 66 with Teriparatide. The average age with Romosozumab was 68.3 ± 14.1 years, with risk factors (90.9%); with previous vertebral fracture (100%) and non-vertebral (24.2%), mainly hip fractures. Internal Medicine (56.25%) predominantly initiated and followed the treatment. For Teriparatide, the average age was 71.4 ± 10.3 years, with risk factors (90.9%); 74.2% had previous vertebral fractures and 48.5% had non-vertebral fractures; Internal Medicine (36.36%) and Rheumatology (36.36%) predominantly initiated and followed the treatment.

Conclusions: Teriparatide and Romosozumab are used in patients at very high risk of fractures. The profile of the patient with Romosozumab and Teriparatide is a 70-year-old woman with multiple vertebral fractures and several risk factors with a prior diagnosis of osteoporosis. Patients with Romosozumab have more prior hip fractures. Patients treated with Romosozumab have adequate vitamin D levels, but not those with Teriparatide. Internists and rheumatologists are the primary diagnosticians.

Keywords: Osteoporosis, Romosozumab, Teriparatide.

1. INTRODUCCIÓN

El progresivo envejecimiento de la población supone un reto a nivel social. Esto se debe a que, con el aumento de la longevidad, se produce un incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas, siendo la osteoporosis una de las más destacadas y extendidas. Debido al impacto en términos de salud, mortalidad y costes económicos de esta enfermedad, la osteoporosis se ha convertido en un problema de salud pública. [1]

A pesar de la existencia de una gran cantidad de guías clínicas, que buscan reducir las fracturas por fragilidad basándose en una correcta evaluación, diagnóstico y manejo de la osteoporosis, en numerosas ocasiones resultan insuficientes. Actualmente existe una gran brecha en la prevención primaria de fracturas, y los estudios muestran que se estima que entre el 80% y el 90% de los adultos no reciben un manejo adecuado de la osteoporosis incluso en el contexto de la prevención secundaria. Se han desarrollado estrategias de búsqueda de casos y a parte de las medidas farmacológicas existentes, se estima una mejora en el tratamiento de estos pacientes a través de nuevas dianas terapéuticas. [1,2]

2. METABOLISMO ÓSEO FISIOLÓGICO

La osteoporosis surge de un desequilibrio entre los mecanismos de resorción ósea, mediados por osteoclastos, y los mecanismos de formación llevados a cabo por los osteoblastos, lo cual resulta en fragilidad estructural y fracturas. Para entender el funcionamiento de la enfermedad, así como las dianas terapéuticas de las que disponemos hoy en día, es necesario comprender la fisiología normal del hueso y las diferentes células involucradas en el proceso.

El remodelado anormal puede afectar tanto al hueso cortical como al trabecular. La pérdida de hueso trabecular resultará en fracturas vertebrales y de cadera, mientras que la afectación del hueso cortical dará lugar a fracturas en huesos largos preferentemente. [3]

2.1. Células óseas

Osteoblastos: son células cúbicas que se encuentran a lo largo de la superficie ósea y constituyen aproximadamente el 4-6% de todas las células óseas. Son conocidos principalmente por su función en la formación ósea. Estas células muestran características morfológicas de células sintetizadoras de proteínas, como abundante retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi prominente, así como diversas vesículas secretoras. Como células polarizadas, los osteoblastos secretan el osteoide hacia la matriz ósea. [4]

Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales (MSC), y su compromiso hacia la línea de osteoprogenitores requiere la expresión de genes específicos, como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y miembros de las vías de Wingless (Wnt). Los factores de transcripción relacionados con el runt 2, el homeobox 5 de distal-less (Dlx5) y la osterix (Osx) son cruciales para la diferenciación de los osteoblastos. Además, Runx2 es un gen maestro de la diferenciación de osteoblastos. Una vez establecido un grupo de progenitores de osteoblastos que expresan Runx2 y CollA1 durante la diferenciación de osteoblastos, hay una fase de proliferación. [4]

En esta fase, los preosteoblastos muestran actividad de fosfatasa alcalina (ALP) y esta transición se caracteriza por un aumento en la expresión de Osx y en la secreción de proteínas de la matriz ósea como la osteocalcina (OCN), la proteína sialoproteica ósea (BSP) I/II y el colágeno tipo I. Además, los osteoblastos experimentan cambios morfológicos, convirtiéndose en células grandes y cúbicas. Hay evidencia de que otros factores como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), microARN y la conexina 43 juegan un papel importante en la diferenciación de osteoblastos. [4]

Células de revestimiento óseo: son osteoblastos quiescentes en forma de lámina plana que cubren las superficies óseas, donde ni la resorción ni la formación ósea ocurren. Algunas de estas células muestran procesos que se extienden hacia los canalículos, y se observan uniones de hendidura entre células de revestimiento óseo adyacentes y entre estas células y osteocitos. La actividad secretora de las células de revestimiento óseo depende del estado fisiológico del hueso, donde estas células pueden recuperar su actividad secretora, aumentar su tamaño y adoptar una apariencia cúbica. Las funciones de las células de revestimiento óseo no se comprenden completamente, pero se ha demostrado que estas células evitan la interacción directa entre los osteoclastos y la matriz ósea cuando no debe ocurrir la resorción ósea, y también participan en la diferenciación de los osteoclastos, produciendo osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL).[4]

Osteocitos: comprenden el 90-95% de las células óseas totales, son las células más abundantes y longevas, con una vida útil de hasta 25 años. Durante muchos años, se creyó erróneamente que estas células eran pasivas debido a dificultades para aislarlas, pero se ha reconocido que desempeñan numerosas funciones importantes en el hueso. [4]

Los osteocitos se encuentran dentro de lagunas rodeadas por matriz ósea mineralizada, mostrando una morfología dendrítica. Derivan de la línea de células madre mesenquimales, a través de la diferenciación de osteoblastos en cuatro etapas reconocibles: osteoide-osteocito, preosteocito, osteocito joven y osteocito maduro. [4]

Los osteocitos tienen un sistema lacuno-canalicular que los conecta con otros osteocitos, osteoblastos y células de revestimiento óseo, facilitando el transporte intercelular de moléculas señalizadoras. Actúan como mecanosensores detectando fuerzas mecánicas y ayudando a la adaptación ósea. Además, la apoptosis de los osteocitos señala la resorción ósea por osteoclastos. Su función mecanosensible se debe a su ubicación estratégica y su red canalicular, que traduce estímulos mecánicos en señales bioquímicas, conocido como efecto piezoeléctrico. [4]

Los mecanismos exactos por los cuales los osteocitos convierten estímulos mecánicos en señales bioquímicas no están bien comprendidos, pero se han propuesto dos mecanismos, que involucran un complejo proteico ciliar y componentes del citoesqueleto. Los osteocitos producen varios mensajeros secundarios, como ATP, óxido nítrico (NO), calcio, y prostaglandinas, que influyen en la fisiología ósea. [4]

Osteoclastos: son células multinucleadas terminales, que se originan a partir de células monocucleares de la línea de células madre hematopoyéticas, bajo la influencia de varios factores. Entre estos factores se incluyen el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando RANK, que promueven la activación de factores de transcripción y la expresión génica en los osteoclastos. El M-CSF estimula la proliferación y previene la apoptosis de los precursores de osteoclastos, mientras que el RANKL induce la formación de osteoclastos al unirse a su receptor RANK. Sin embargo, la osteoprotegerina (OPG) actúa como un inhibidor de la osteoclastogénesis al unirse al RANKL, evitando su interacción con RANK. [4]

Durante la remodelación ósea, los osteoclastos se polarizan y desarrollan cuatro dominios de membrana: la zona de sellado y el borde acanalado que están en contacto con la matriz ósea, así como los dominios secretor funcional y basolateral, que no están en contacto con la matriz ósea. Esta polarización implica la reorganización del citoesqueleto de actina, formando un anillo de actina que rodea una zona densa de podosomas altamente dinámicos, que se convierten en el borde acanalado. Este proceso es mediado por la integrina $\alpha v \beta 3$ y el CD44. El borde acanalado es esencial para la actividad de los osteoclastos, ya que contiene una bomba de protones (V-ATPasa) que acidifica la laguna de resorción, permitiendo la disolución de los cristales de hidroxapatita. Además, los osteoclastos transportan enzimas como la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), la cathepsina K y la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) a la laguna de resorción, donde degradan la matriz ósea. Los productos de esta degradación son endocitados y transcitados a un dominio secretor funcional en la membrana plasmática. [4]

Los osteoclastos desempeñan un papel fundamental en la remodelación ósea y su actividad anormal puede conducir a enfermedades óseas como la osteoporosis, osteopetrosis y enfermedades inflamatorias. Además de su función en la resorción ósea, se ha demostrado

que los osteoclastos producen factores que regulan la actividad de otras células, lo que sugiere que tienen una función más amplia en el cuerpo. [4]

Matriz ósea extracelular: compuesta por sales inorgánicas y una matriz orgánica. La matriz orgánica contiene principalmente proteínas colágenas y no colágenas, incluyendo osteocalcina, osteonectina, osteopontina y fibronectina, junto con factores de crecimiento y proteoglicanos. La parte inorgánica consiste principalmente en iones de fosfato y calcio, así como otros elementos. La matriz ósea desempeña un papel esencial en la homeostasis ósea y puede liberar moléculas que afectan la actividad de las células óseas, lo que contribuye a la remodelación ósea. Las interacciones entre las células óseas y la matriz ósea son mediadas por moléculas de adhesión, como las integrinas, que desempeñan un papel crucial en la función de las células óseas y en la adaptación al estrés mecánico. Las integrinas también son importantes para la función mecano-sensorial de los osteocitos, facilitando la generación y amplificación de señales inducidas por la deformación del tejido. La matriz extracelular que rodea a los osteocitos y sus procesos contiene diversas macromoléculas producidas por los propios osteocitos, y estas estructuras están implicadas en la transmisión de señales mecánicas y en el transporte de solutos en el espacio pericelular.[4]

2.2. Remodelado

El proceso fisiológico de remodelado podemos dividirlo en cinco fases diferentes:

1. En primer lugar, se produce la activación del remodelado que puede ser estimulado tanto por señales mecánicas locales como hormonales. Se cree que los osteocitos son capaces de detectar y traducir estas señales a una respuesta biológica a nivel del hueso. En esta fase inicial son las señales locales y sistémicas las que favorecen la osteoclastogénesis y por tanto el remodelado. [3]
2. Más adelante se produce la resorción. En esta fase los osteoclastos maduros liberan metaloproteasas y éstas se encargan de degradar tanto la matriz orgánica como la inorgánica. Con ello se produce la formación de las lagunas de Howship. [3]
3. El siguiente paso del proceso consiste en que los osteoclastos ya maduros van a sufrir apoptosis y es en ese momento en el que los osteoblastos son dirigidos hacia el lugar donde se está produciendo el remodelado. En este momento cobran importancia moléculas locales como TGF-B que es liberado con el objetivo de atraer a los osteoblastos. [3]
4. A continuación, comienza la formación ósea que normalmente puede llevar de cuatro a seis meses y también depende de reguladores locales como Wnt, Esclerostina y PTH, los cuales inducen la osteoblastogénesis en el hueso. En este punto se comienzan a depositar numerosas proteínas orgánicas en el hueso tales como colágeno de tipo 1, hasta que se compensa la resorción llevada a cabo previamente por los osteoclastos. [3]
5. La última fase llega cuando se ha producido el equilibrio entre la resorción y la formación de hueso. Los osteoblastos o sufrirán apoptosis o se convertirán en nuevos osteocitos. Además, es en esta parte final en la que se produce la mineralización del material depositado en el hueso, completándose así el proceso. [3]

3. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se define como una enfermedad generalizada que afecta al esqueleto y que se caracteriza por una pérdida de masa ósea y por un empeoramiento de la microarquitectura

del tejido óseo, lo cual resulta en una disminución de la resistencia ósea y condiciona en consecuencia una mayor fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas. [5]

Desde el punto de vista fisiopatológico, la reducción en la densidad ósea se origina a raíz de una alteración en el proceso de remodelación ósea, donde la absorción ósea supera a la formación ósea. Los osteoclastos (células especializadas en la reabsorción del hueso) se activan en exceso, mientras que los osteoblastos (encargados de la formación ósea) no logran reemplazar el hueso absorbido a una velocidad suficiente. Este equilibrio se ve afectado por diversos factores, tanto genéticos como ambientales, la edad, la menopausia, la falta de actividad física y el uso prolongado de ciertos medicamentos, entre otros. Estos elementos son conocidos como factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis. [1,5]

La masa ósea del adulto alcanza su máximo aproximadamente a los 35 años, y es en este punto en el que se considera que la tasa de síntesis y de reabsorción ósea son equivalentes y se encuentran en equilibrio. Es este equilibrio el que se encarga de mantener una constante masa esquelética. Es a partir de los 40, cuando podemos observar una lenta y progresiva disminución de la densidad de masa ósea, en ambos sexos (aproximadamente 0,3-0,5% al año). Es importante destacar que si un individuo no alcanza el pico de masa ósea óptimo durante la infancia y adolescencia, puede padecer osteoporosis sin necesidad de que se haya producido una pérdida acelerada de masa ósea. [5]

Esta definición de osteoporosis de la National Institute of Health, tiene en cuenta tanto valores cuantitativos (cantidad de masa ósea) como cualitativos (resistencia-fragilidad ósea), lo cual nos ayudara al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Para el diagnóstico de esta enfermedad usamos la medición de la densidad de masa ósea (DMO) que se expresa como gramos de mineral por unidad de superficie (cm²). Para estimar la DMO existen una gran cantidad de métodos, pero actualmente el que es considerado como gold standard es la DEXA. [5]

3.1. Osteoporosis primaria

Se trata del tipo de osteoporosis que más casos engloba, y es aquella en la cual el paciente carece de una enfermedad que la justifique. Este tipo de osteoporosis lo podemos dividir en:

- OP idiopática juvenil y OP del adulto joven: la OP idiopática juvenil es una afectación rara que suele darse entre los 8 y 14 años y tiende a remitir de forma espontánea a los 5 años. Su forma de presentación es a modo de dolor óseo y fracturas con traumatismos mínimos. Por otro lado, la OP del adulto joven es propia de varones jóvenes y mujeres premenopáusicas, y se caracteriza por fracturas recidivantes.[5]
- Tipo 1 o de alto recambio óseo: El riesgo de desarrollar osteoporosis de Tipo 1 está aumentado en mujeres debido al descenso de estrógenos que se produce con la menopausia y el aumento de la resorción que tiene lugar en consecuencia. Las fracturas típicas en estas pacientes incluyen las vertebrales y de la porción distal del radio. [3,5]
- Tipo 2 o de bajo recambio: también llamada senil, se da por igual en hombres y mujeres y es el resultado de un descenso de la actividad formadora de hueso mediada por osteoblastos, además de un aumento del tejido adiposo a nivel de la médula ósea y finalmente un descenso del remodelado. Asociado al envejecimiento tenemos otros factores que empeoran el cuadro como la disminución de absorción intestinal de calcio

y el sedentarismo. En estos pacientes las fracturas características son las de cuello femoral, porción proximal del húmero y pelvis. [3,5]

3.2. Osteoporosis secundaria

Aunque la osteoporosis posmenopáusica es la más común, hasta el 30% de las mujeres posmenopáusicas, más del 50% de las mujeres premenopáusicas y entre el 50% y el 80% de los hombres tienen osteoporosis secundaria. Es importante excluir las causas secundarias, ya que el tratamiento de estos pacientes a menudo comienza tratando la enfermedad subyacente. Entre estas causas encontramos desde condiciones endocrinas hasta inflamatorias crónicas y genéticas. [6]

Se recomienda realizar pruebas generales a todos los pacientes con osteoporosis, con investigaciones avanzadas reservadas para mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años, pacientes mayores en los cuales los factores de riesgo clásicos de osteoporosis están ausentes, y para todos los pacientes con la masa ósea más baja (puntuación $Z \leq -2$). En muchas ocasiones en esos pacientes, la patología de base pasa desapercibida y el tratamiento que reciben es insuficiente. [6]

Entre todas las posibles causas de osteoporosis secundaria destacamos las siguientes:

- Hiperparatiroidismo: consiste en el crecimiento desregulado del tejido paratiroideo, además de la reducción de expresión del receptor de sensibilidad al calcio de la superficie celular, resultando en una secreción excesiva de PTH que aumenta la resorción ósea. Previamente la sintomatología que presentaban los pacientes incluía afectación ósea, cálculos renales y una marcada hipercalcemia, pero cada vez es más común la presentación de forma asintomática. [6,7]
- Hipertiroidismo: los efectos de esta enfermedad en la DMO se atribuyen a los elevados niveles de T3 y T4 libres circulantes, sin embargo, la disminución de tirotrópina puede contribuir en el proceso. Estos niveles de T3 y T4 condicionan la supresión de la TSH, lo cual potencia la actividad osteoclástica. El hipertiroidismo conduce también a un estado de hipercalcemia e hipercalciuria que produce pérdidas en los niveles totales de calcio. Estos pacientes disponen de un ritmo de remodelado aumentado (generalmente cada ciclo dura 7 meses aproximadamente), sufriendo un balance negativo entre el hueso que se elimina y el que se crea. [6]
- Hipogonadismo: la insuficiencia ovárica prematura se define como la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Su efecto sobre la masa ósea incluye un pico de masa ósea insuficiente y un incremento de la resorción asociado al déficit de estrógenos. [6]
- Artritis reumatoide: enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la DMO de forma multifactorial. El hueso se ve afectado por un estado constante de inflamación, así como la producción de citoquinas proinflamatorias mediada por los autoanticuerpos, que conducen a un aumento de la resorción ósea a través de la vía RANKL/OPG. [6]
- Enfermedad celiaca: afectación inflamatoria sistémica que resulta de una reacción autoinmune al gluten dietético, afectando al 1% de la población. Los síntomas predominantes incluyen malabsorción y diarrea, distensión abdominal y pérdida de peso; sin embargo, las manifestaciones extraintestinales de osteomalacia y osteoporosis aumentan el riesgo de fracturas. La malabsorción de calcio y vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario que estimula la resorción ósea osteoclástica. La respuesta inmunológica al gluten también contribuye a aumentar las citoquinas proinflamatorias que estimulan aún más la osteoclastogénesis. Además, la deficiencia

de vitamina D también puede estimular esta respuesta proinflamatoria debido a la pérdida de sus efectos inmunomoduladores. [6]

3.3. Clínica osteoporótica

La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto que no lleva síntomas asociados y cuyos pacientes pueden presentar una exploración física sin alteraciones. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van exclusivamente asociadas a la presencia de fracturas. [5]

Estas fracturas se pueden presentar de forma asintomática y pasar desapercibidas, o causar sintomatología aguda en el paciente como impotencia funcional y dolor intenso. Asimismo, pueden evolucionar de forma favorable y curar de forma correcta y completa o pueden llegar a tener consecuencias a largo plazo como dolor crónico, callo de fractura hipertrófico, deformidades en huesos largos por mala alineación y deformidades posturales. [5]

Hablando de forma específica de cada tipo de fractura típica de la osteoporosis, tenemos en primer lugar la fractura de cadera. Se manifiesta en forma de dolor brusco e incapacidad funcional en el miembro inferior, generalmente después de una caída desde la propia altura. Debido a que estos pacientes siempre requieren ser hospitalizados, es un tipo de fractura muy estudiada. En fase aguda tiene una mortalidad muy elevada, pudiendo llegar hasta a un 8% por complicaciones cardiovasculares y cardiopulmonares. Entre las complicaciones más típicas de la fractura de cadera se encuentran: ITUs, TEP, falta de consolidación de la fractura, necrosis avascular de la cabeza femoral, aflojamiento de la prótesis y úlceras por decúbito. [5]

También es típica de pacientes con osteoporosis la fractura de Colles, la cual se trata de una fractura del radio distal con angulación dorsal. Esta fractura se produce por una caída amortiguada con la mano extendida, y la muñeca con cierto grado de flexión dorsal. Lo más común es que dé lugar a impotencia funcional y requiera inmovilización de 4 a 6 semanas. Las complicaciones de la fractura de muñeca incluyen algodistrofia (o síndrome doloroso regional complejo), deformidad o rigidez residual, sd. del túnel carpiano y artrosis secundaria.[5]

La fractura más frecuente en pacientes con osteoporosis es la vertebral. En muchas ocasiones es del tipo de fracturas que comentábamos previamente, que pasan desapercibidas y suelen atribuirse a otros procesos. Aunque presenten menor clínica que las fracturas de cadera y muñeca, tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. La técnica de elección para el diagnóstico de estas fracturas es la radiografía lateral de columna dorsal y lumbar, ya que es la zona donde se producen con mayor frecuencia (sobre todo a nivel de D9 y D12-L1). Ya que muchas veces con la radiografía no se puede objetivar de forma clara la presencia de una fractura, viene definida por una pérdida de al menos el 20% de la altura vertebral total, aunque también se puede valorar con una disminución de la altura vertebral de 4mm respecto a controles previos. La clínica asociada que presentan las fracturas vertebrales tiene que ver con los cambios de la morfología de la columna, como disminución de la talla, cifosis dorsal e hiperextensión cervical, disminución del espacio costovertebral y protrusión abdominal, lo que en muchas ocasiones disminuye la capacidad de la caja torácica y conduce a una función respiratoria restrictiva. [5]

4. EPIDEMIOLOGÍA

Como venimos comentando la osteoporosis es una enfermedad muy extendida en la población y con un impacto clínico, social y económico muy elevado. Sin embargo, resulta difícil conocer cuál es su prevalencia real ya que en muchas ocasiones cursa de forma asintomática durante años y es con la aparición de complicaciones cuando la detectamos. Para lograr aproximarnos a su prevalencia, se utilizan indicadores indirectos de la enfermedad, como son las fracturas osteoporóticas. [5,8]

El elevado impacto de esta enfermedad proviene principalmente de las fracturas por fragilidad, de las cuales las vertebrales son las más frecuentes, pero en términos de morbilidad, mortalidad y coste económico, son las fracturas de cadera las más relevantes. [8]

A nivel mundial según el último informe de la Fundación Internacional de la Osteoporosis, se estima que la prevalencia de osteoporosis en mujeres caucásicas llega al 30% y un 8% en varones caucásicos, en ambos casos a partir de los 50 años, y esta cifra asciende hasta un 70% en mujeres mayores de 70. [5]

En España por otro lado se estima alrededor del 35% de las mujeres mayores de 50 años y hasta el 52% de las mujeres mayores de 70 años están afectadas por la osteoporosis. En hombres por otro lado llegan a sufrir esta enfermedad hasta el 6,8%. Además, aproximadamente una de cada cinco fracturas en mujeres mayores de 50 años en España se atribuye a esta enfermedad. [8,9]

Con todos estos datos observamos una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres y esto se debe a que en los hombres la masa ósea es mayor, a la ausencia en ellos de un evento vital equivalente a la menopausia y todo lo que ello conlleva, una menor tendencia a las caídas y una esperanza de vida menor. En los primeros años tras la menopausia es cuando tienen lugar la mayor parte de las fracturas vertebrales y de muñeca. Posteriormente hacia los 70-75 años, es cuando aparecen las fracturas de cadera, relacionadas con una pérdida del hueso cortical y una serie de factores que aumentan el riesgo a sufrir caídas.

Debido a que, con los años se produce una progresiva disminución de la densidad mineral ósea (DMO), la incidencia de fracturas aumenta exponencialmente y se ha convertido en un problema sanitario muy relevante en nuestra sociedad, cada vez más envejecida. [5]

Además del peso económico de esta enfermedad, también debemos tener en cuenta las secuelas de los pacientes tras sufrir una fractura, las cuales dependerán en gran medida de la situación funcional previa de los individuos. La fractura osteoporótica con mayor relevancia, como ya hemos comentado, se trata de la fractura de cadera. Esto se debe a que tras una fractura de cadera entre un 8 y un 20% de los pacientes mayores de 64 años, se convierten en personas con movilidad limitada, y además dispone de una mortalidad a corto plazo altísima, sobre todo en los pacientes más mayores, llegando hasta un 15% en los 6 primeros meses tras la fractura y un 30% al año de producirse. [8]

El presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología prevé un aumento de hasta un 29,6% de las fracturas en España debido principalmente a factores demográficos. Es por ello por lo que conviene enfocar esta problemática con una correcta identificación de aquellos pacientes que son más propensos a fracturas, un diagnóstico a tiempo y sobre todo garantizar el tratamiento y seguimiento adecuado para conseguir minimizar el impacto de esta enfermedad.

En 2019 se llevaron a cabo una serie de estudios con el fin de contabilizar el coste sanitario que supone la osteoporosis en España. Se llegó a la conclusión de que las fracturas osteoporóticas llegaron al 3,8% del coste sanitario, unos 4.300 millones de euros (algo más que el 3,5% que supuso en la Unión Europea), siendo de aproximadamente 92,3 euros por persona (supone un aumento del 33% respecto a 2010). Es un gasto no solo incluye las consecuencias inmediatas de las fracturas, sino como hemos comentado previamente, todos los gastos derivados de las secuelas a largo plazo que sufren estos pacientes. [8,9]

Específicamente de cada tipo de fractura se sabe lo siguiente: por un lado, la fractura de cadera en España, a partir de los 50 años, ronda una incidencia de 1,3-1,9 por cada 1000 habitantes, lo cual suma unas 30000 fracturas de cadera al año. La fractura de muñeca o de Colles ocurre en el 15% de mujeres por encima de los 50 años y la vertebral en España se estima que oscila entre un 7,7 y un 26,6% (suele pasar más desapercibida). [5]

5. FACTORES DE RIESGO

Cuando hablamos de factores de riesgo de osteoporosis debemos incluir tanto aquellos que influyen directamente sobre la resistencia ósea, como los que se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas (factores extraóseos). Todo ello debe evaluarse de forma individualizada en cada paciente, y con ello podemos evaluar el riesgo de padecer una fractura. [10]

Todos los factores de riesgo que se van a describir a continuación tienen una baja sensibilidad y especificidad, pero son factores que se deben tener en cuenta para evaluar, diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes con osteoporosis. Entre los más destacados, y los cuales sabemos que son factores de mayor peso específico encontramos el sexo, la edad, la densidad mineral ósea (DMO), más de 10 años de menopausia, antecedente personal y/o familiar de fractura por fragilidad y peso corporal bajo. [5,11]

Con el envejecimiento demográfico, se ha observado un aumento notable de la osteoporosis en mujeres ya que éstas acumulan más años de menopausia que previamente. La forma en la cual la menopausia influye en el metabolismo óseo tiene que ver con la deprivación estrogénica que se produce. Ésta supone un freno en la acción osteoclástica que da lugar a una pérdida acelerada y desproporcionada del hueso trabecular (osteoporosis de tipo 1 o de alto recambio). A esto debemos añadirle el hecho de que el pico de masa ósea en mujeres es menor que en hombres y ocurre más precozmente, lo cual explica una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres. [5]

Como se ha comentado en el apartado de osteoporosis primarias, existe un tipo de osteoporosis propia de pacientes más mayores que es la de tipo 2 o de bajo recambio, también conocida como senil. A partir de los 75 años la tasa de osteoporosis en hombres y mujeres tiende a igualarse, y en ambos se produce por un cómputo de diferentes factores fisiopatológicos como son: disminución de la actividad osteoblástica con los años, menor absorción intestinal de calcio, déficits nutricionales, bajos niveles de vitamina D por la baja exposición solar y sedentarismo entre otros. Además, con el paso de los años el riesgo de caídas aumenta, por problemas de inestabilidad postural, incapacidad para levantarse de la silla, déficits visuales y problemas neurológicos. [5,11]

En cuanto a peso corporal se refiere, se sabe que un índice de masa corporal [IMC] <20 kg/m² o una pérdida importante de peso (>10% de peso habitual), supone un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. Esto se debe a que los pacientes con IMC bajo disponen de

menor DMO lo cual resulta en una menor actividad osteoblástica ya que el esqueleto no sufre carga mecánica suficiente y por otro lado la menor producción de estrona por falta de tejido adiposo resulta en una disminución del freno sobre los osteoclastos, promovándose así la resorción ósea. Por el contrario, la obesidad también constituye un factor de riesgo para alguna fracturas periféricas como las de húmero y tercio distal de radio. [5,11]

El estilo de vida también es un factor de riesgo a tener en cuenta en los pacientes con osteoporosis. A nivel dietético los bajos niveles de calcio y vitamina D se han considerado tradicionalmente factores de riesgo. El calcio es necesario para el metabolismo óseo y bajos niveles de este durante el desarrollo condicionan un pico de masa ósea menor. La vitamina D por otro lado, junto con la PTH, desarrolla un papel fundamental en la homeostasis fosfocálcica.

Siguiendo con el estilo de vida encontramos hábitos tóxicos que condicionan el desarrollo de la enfermedad. Varios estudios epidemiológicos han relacionado el tabaquismo con una menor densidad mineral ósea (DMO), ya que disminuye la actividad osteoblástica y la absorción intestinal de calcio. Se cree además que fumar puede aumentar el catabolismo de estrógenos dando lugar a pérdida de masa ósea. Estos estudios también objetivan un aumento de la incidencia y tiempo de curación, de fracturas vertebrales y de cadera en pacientes fumadores. [5,6]

Por otra parte, el alcohol es considerado el tóxico más perjudicial, ya que tiene un efecto depresor de la actividad osteoblástica y se asocia además a alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fósforo y magnesio. Además, se sabe que interfiere en el metabolismo de la vitamina D y provoca alteraciones endocrinas y nutricionales. El riesgo de caídas se encuentra aumentado en pacientes con consumo excesivo de alcohol, lo cual condiciona mayor riesgo de fractura. [5]

Tras padecer una fractura inicial, la probabilidad de sufrir una segunda fractura aumenta considerablemente en los primeros dos años, sobre todo si la fractura inicial afectó a las vértebras. Esta idea ha dado lugar al desarrollo del concepto conocido como "riesgo inmediato" de fractura. Existen una serie de parámetros que son considerados factores de riesgo inminente entre los cuales destacan: edad avanzada, género femenino, raza blanca, fractura reciente, antecedentes de caídas y una serie de comorbilidades como son la baja masa ósea, enfermedad cardiovascular, EPOC, depresión, ansiedad y algunos tratamientos como sedantes, hipnóticos, glucocorticoides y relajantes musculares. [11]

5.1. FRAX

Se trata de una herramienta desarrollada recientemente con el objetivo de conocer el riesgo de fractura a 10 años vista. Resulta útil a la hora de evaluar el riesgo de fractura de cadera y fractura osteoporótica mayor en pacientes de 40-70 años, que no han recibido tratamiento previo y puede usarse a la hora de tomar decisiones clínicas respecto al tratamiento. [12,13]

El FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) es un cuestionario que se centra en aspectos como la edad, el peso, genero del paciente, antecedentes de tabaquismo o alcoholismo en caso de haberlos, antecedentes de fractura, uso de corticoides, enfermedades como la artritis reumatoide y la DMO previamente calculada. Con estos datos el médico es capaz de obtener a modo de porcentaje, el riesgo de ese paciente de padecer una fractura. Un valor mayor al 5% en pacientes de 70 años en adelante, indica necesidad de intervención farmacológica, así como modificaciones del estilo de vida. Sin embargo, si encontramos valores menores, pero

en pacientes más jóvenes, se trata de un indicador de necesidad de seguimiento médico y posible necesidad de tratamiento en un futuro.[14]

A pesar de ser una herramienta muy útil que nos puede ayudar a una mayor detección de pacientes con osteoporosis, que previamente podrían haber pasado desapercibidos, dispone de algunos inconvenientes. Por un lado, como ya se ha comentado, el FRAX sólo puede usarse en pacientes que no hayan recibido tratamiento anti osteoporótico previo. Por otro, esta herramienta no tiene en cuenta el hecho de que el riesgo aumenta tras haberse producido una fractura previa no diferenciando entre el riesgo que tendrá un paciente con una fractura previa, frente a un paciente con fracturas múltiples (en el cual el riesgo sería mucho mayor). Además, existen determinadas condiciones crónicas como el uso prolongado de corticoides, la diabetes tipo 2 y enfermedades como el VIH, que requerirán ajustes específicos del FRAX para poder usarlo en el proceso diagnóstico. [6,14]

Todo esto teniendo en cuenta que con el FRAX únicamente se evalúa la DMO a nivel del cuello femoral, ignorando otras localizaciones del esqueleto que podrían ser relevantes en el diagnóstico.[14]

Con todos estos datos podemos clasificar a los pacientes en función del riesgo que presentan, y se vería de la siguiente forma: [11]

MUY ALTO RIESGO	ALTO RIESGO	RIESGO MODERADO
A. 2 o más fracturas vertebrales o de otra localización, fractura reciente (<12 meses) o fracturas durante el tratamiento	A. 1 fractura por fragilidad previa (sobre todo vertebral o de cadera) B. DMO: T-score <-2,5	Ninguna fractura osteoporótica, DMO: T-score <-2, <65 años
B. 1 fractura vertebral o de cadera + DMO: T-score <-3.0	C. DMO baja + factores de riesgo mayores como: edad avanzada, elevado riesgo de caídas o caídas previas, antecedentes familiares de fractura de fémur y determinadas patologías y tratamientos asociados a osteoporosis y/o fracturas	
C. DMO: T-score <-3.5	D. Pacientes con FRAX de cadera >3% o FRAX global >10% (sin DMO) o >7,5% (con DMO)	

Tabla 1. Clasificación riesgo de fractura [11]

6. DIAGNÓSTICO

Con todos los datos descritos hasta el momento, podemos elaborar un esquema que nos ayudaría al diagnóstico de un paciente con osteoporosis. Lo primero que debemos tener en cuenta es que para hacer un diagnóstico debemos tener ciertas sospechas para poder encaminar la anamnesis y pruebas complementarias hacia nuestra sospecha.

Lo primero a examinar es si nuestro paciente presenta alguno de los factores de riesgo previamente descritos. Estos factores tienen una sensibilidad y especificidad muy bajas y por sí solos no nos sirven para hacer el diagnóstico de osteoporosis, pero una vez conocida su asociación con la enfermedad es indispensable que investiguemos su presencia.[5]

También es importante valorar si nuestro paciente presenta clínica que pueda ser compatible con una fractura osteoporótica y sobre todo los hallazgos radiológicos. Al igual que los factores de riesgo, la radiografía tiene una sensibilidad y especificidad muy baja ya que, para poder observar cambios osteoporóticos en ella, se debe haber producido una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), mayor del 30%. [5]

Una vez confirmamos la sospecha diagnóstica, pasamos a la anamnesis y exploración física. En la anamnesis sobre todo nos interesa indagar en los hábitos de vida de nuestro paciente, para detectar factores de riesgo que afecten a la masa ósea y puedan condicionar el tratamiento y su respuesta a éste. Uno de los factores importantes a investigar es la ingesta de calcio, ya que nos permitirá saber si el paciente tiene un aporte correcto o por el contrario necesitara aporte externo.

En cuanto a la exploración física, nos interesa valorar la presencia de fracturas osteoporóticas. Nos centraremos en explorar la estática de la columna vertebral, palpación de puntos dolorosos a la presión que delimiten el nivel vertebral en el cual se encuentra la lesión y valoración de la movilidad que suele estar limitada y ser dolorosa. En todo este proceso debemos tener en mente la posibilidad de una osteoporosis secundaria y buscar signos o síntomas que la descarten. [5]

Más adelante pasamos a la solicitud de análisis clínicos que, a pesar de no mostrar alteraciones específicas en la osteoporosis, nos pueden ayudar a encaminar el diagnóstico. Una analítica general de sangre y orina nos proporciona información del estado de salud general del paciente y puede detectar una posible causa de osteoporosis secundaria. La actividad de la fosfatasa alcalina nos informa del estado de la actividad metabólica ósea y cuando sus niveles se elevan puede estar produciéndose un exceso de remodelación. Otro dato analítico que podemos solicitar es la calciuria 24 horas, para conocer el balance de calcio del individuo. Por último, a nivel analítico, puede resultar interesante investigar el eje hormonal, sobre todo en mujeres histerectomizadas y hombres con sospecha de osteoporosis idiopática (hasta un 25% es causada por hipogonadismo). [5]

El estudio radiológico de la columna vertebral en bipedestación nos permite valorar la posible presencia de una fractura osteoporótica, que como ya se ha comentado, en muchas ocasiones son asintomáticas y pasan desapercibidas. No siempre es posible objetivar la fractura, pero existen ciertos signos radiológicos como la hipertransparencia ósea que es compatible con osteoporosis. Además, con radiografías consecutivas, podemos valorar si han tenido lugar alteraciones respecto a imágenes previas. [5]

6.1. Densitometría ósea

La densitometría ósea se trata de una técnica de imagen basada en absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X, también conocida como DXA. Con esta técnica lo que podemos cuantificar es la densidad mineral ósea (DMO) y sus resultados se expresan con el índice T o T-score. Este índice lo que mide es el número de desviaciones estándar en el que la DMO varía respecto a un individuo joven sano (entre 20 y 29 años). Basándose en estos

valores la OMS en 1994, estableció una serie de categorías para clasificar a los pacientes en base a los resultados obtenidos mediante la densitometría: [5,11]

- DMO >-1 : normal
- DMO entre -1 y $-2,5$: osteopenia
- DMO $<-2,5$: osteoporosis
- Si a un criterio de osteoporosis le añadimos la presencia de fractura: osteoporosis grave o establecida

Los lugares idóneos para la medición de la DMO mediante DXA son: la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total, aunque en ciertas ocasiones en las que estas localizaciones no son valorables, también se puede medir a nivel del tercio medio del radio.[11]

En mujeres jóvenes premenopáusicas, hombres menores de 50 años y niños, en lugar de usar el T-score, lo que valoramos es el Z-score que estará además ajustado por etnia o raza. Con esta unidad se considera que valores $<-2,0$ implican baja densidad mineral ósea para la edad cronológica, mientras que si los valores son $>-2,0$ la DMO del paciente se encontraría dentro de los límites de la normalidad. [11]

En ocasiones se utiliza la DXA en proyección lateral para identificar posibles fracturas vertebrales, pero para ello sigue siendo preferible la realización de una radiografía convencional. [11]

Un parámetro significativo que podemos obtener a raíz de la DXA es el índice trabecular óseo o TBS. Se trata de un índice que mide la textura a partir del análisis de los píxeles de la imagen de la columna lumbar obtenida por DXA, proporcionando un parámetro indirecto de la arquitectura trabecular. Sus valores estarán disminuidos en pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad y resulta útil a la hora de valorar el riesgo de fractura en mayores de 50 años, independientemente de sus valores de densidad mineral ósea. Se considera que valores de TBS $<1,230$ conllevan microestructura trabecular degradada y riesgo elevado de fractura. [11,15]

No existe consenso a la hora de elegir a los pacientes a los que realizar una densitometría, la decisión debe basarse en criterios clínicos que permitan seleccionar a aquellos pacientes que se vayan a beneficiar de la realización de la prueba. Todo esto teniendo en cuenta que esta medición supone una herramienta más en la evaluación global del riesgo de fractura. [10,11]

CRITERIOS DE SOLICITUD DE DENSITOMETRÍA

Pacientes sin fractura previa:

- Mujeres de más de 65 años, con algún factor de riesgo de osteoporosis
- Mujeres menores de 65 años y hombres con alguno de los siguientes factores de riesgo:
 - Antecedente familiar de fractura de cadera
 - IMC <18
 - Uso prolongado de corticoides (más de tres meses)
 - Menopausia precoz e hipogonadismo
 - Malabsorción intestinal
 - Enfermedades en seguimiento hospitalario con riesgo elevado (hiperparatiroidismo primario, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, infección por VIH,...)

Pacientes con fractura osteoporótica previa:

La DXA no es necesaria para el diagnóstico, pero sí para el seguimiento (la retirada del tratamiento depende en gran parte del valor de DMO obtenido).

Tabla 2. Criterios de solicitud de Densitometría [10]

SEGUIMIENTO CON DENSITOMETRÍA

Pacientes sin tratamiento:

- T-score entre -2,3 y -2,5: cada 2 años
- T-score entre -2 y -2,2: cada 4 años
- T-score entre -2 y -1,5: cada 7 años
- T-score >-1,5: cada 10 años

Paciente en tratamiento:

A los 5 años para valorar suspensión del tratamiento. Valorar un control intermedio a los 2-3 años, realizar al año en situaciones que supongan pérdida rápida de hueso.

Tabla 3. Criterios de seguimiento con Densitometría [10]

Hasta el momento la clasificación basada en los datos obtenidos mediante densitometría se ha considerado ampliamente aceptada como estándar para el diagnóstico, a pesar de las limitaciones que presenta. Es aplicable principalmente a mujeres caucásicas postmenopáusicas, sin embargo, su utilidad principal se encuentra en la evaluación de la columna vertebral y la cadera, pudiendo haber interferencias debido a condiciones degenerativas o calcificaciones cerca de las vértebras. Es probable que en el futuro cercano veamos cambios en esta definición. [5]

7. TRATAMIENTO

7.1. Medidas conductuales

Calcio

Un correcto aporte de calcio es necesario para alcanzar el pico de masa ósea y el mantenimiento del esqueleto a lo largo de la vida. El 99% del calcio total del organismo se almacena a nivel óseo, es por ello que en caso de que la ingesta disminuya y sea insuficiente, es del hueso de donde se extrae el calcio para mantener los niveles de calcio sérico estables. Lo ideal sería conseguir los niveles óptimos de calcio a través de la dieta, pero en caso de no llegar a los requerimientos mínimos, se puede hacer uso de suplementos. [11,16,17]

Una dieta rica en lácteos bajos en grasa, ciertos vegetales, pescados con espina, frutas y comidas fortificadas normalmente resulta suficiente para alcanzar la ingesta mínima de calcio necesaria. Las recomendaciones son las siguientes: 1000 mg/día para hombres de 19 a 70

años y mujeres de 19 a 50 años; 1200 mg/día para mujeres de 51 años en adelante y hombres de 71 años en adelante. [11,16,17]

Cuando un paciente no logra llegar a esos niveles, se recomienda el uso de suplementos, que se pueden dar en forma de carbonato cálcico o citrato cálcico. El carbonato cálcico requiere los ácidos estomacales para poder absorberse, mientras que el citrato no. Es por ello que la formulación de citrato cálcico es favorable para pacientes con patología como aclorhidria, enfermedad inflamatoria intestinal, problemas de absorción y aquellos que toman IBP. [11,16,17]

Existe evidencia de que un suplemento de calcio por encima de 1200-1500 mg/día, supone un aumento del riesgo de padecer nefrolitiasis y efectos secundarios gastrointestinales. Además, una posible asociación de los suplementos con un aumento del riesgo cardiovascular se encuentra en proceso de investigación. [11,16,17]

Vitamina D

La vitamina D facilita la absorción de calcio, el cual es necesario para la mineralización ósea. No existe evidencia de que la vitamina D por sí sola reduzca el riesgo de fractura, pero sí se sabe que en asociación con calcio promueven una reducción del riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales, además de las caídas. [16,17]

Al igual que el calcio, sería preferible obtener la vitamina de forma natural a través de la dieta y la exposición solar. Ciertos alimentos ricos en vitamina D incluyen la leche, los cereales, pescado de agua salada como el salmón y el aceite de hígado de bacalao. Los niveles óptimos de vitamina D son: ingesta diaria de 800 a 1000 unidades de vitamina D para adultos de 50 años en adelante, 600 unidades diarias hasta los 70 años y de 800 unidades/día para adultos mayores de 71 años. Un nivel ligeramente más alto de 25(OH)D en suero (aproximadamente 30 ng/mL) se asocia con una absorción óptima de calcio y, por lo tanto, es preferible. Por encima de 4000 unidades/día es cuando empezamos a observar efectos secundarios. Llegar a los niveles óptimos en ancianos muchas veces se complica por comorbilidades asociadas a la edad como la enfermedad renal crónica y falta de exposición solar por problemas de movilidad. [16,17]

Es entonces cuando se recomienda el uso de suplementos (en combinación con calcio). La forma preferible de administrarlo es a modo de colecalciferol, que es la forma en la que se encuentra en nuestro organismo. La vitamina D suplementaria debe administrarse en cantidades capaces de elevar los niveles de 25(OH)D en suero a aproximadamente 30 ng/mL (75 nmol/L) y mantenerlo en este nivel. Los adultos que tienen deficiencia de vitamina D suelen ser tratados con 50,000 unidades de vitamina D2 o vitamina D3 una vez a la semana (o la dosis diaria equivalente de 7000 unidades de vitamina D2 o vitamina D3) durante 5-8 semanas para lograr un nivel de 25(OH)D en sangre de aproximadamente 30 ng/mL. Este régimen debe ser seguido por una terapia de mantenimiento de 1000 a 2000 unidades/día o la dosis necesaria para mantener el nivel sérico objetivo. Los adultos con malabsorción continua pueden requerir dosis de reemplazo más altas de vitamina D para alcanzar y mantener la suficiencia. [16,17]

Tabaco y alcohol

Como se ha comentado en el apartado de factores de riesgo, el tabaquismo y alcohol tienen un efecto directo negativo sobre el metabolismo óseo. Es por ello por lo que se recomienda

encarecidamente el cese de ambas para la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis. [17]

No existe evidencia de que el consumo moderado de alcohol tenga efectos nocivos directos sobre el esqueleto, y podría incluso asociarse a una densidad ósea mayor y una disminución del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, el consumo de más de dos bebidas en mujeres y más de tres en hombre al día, está directamente relacionado con un descenso de la salud ósea. Conlleva una reducción en la absorción de calcio y sobre todo un notorio aumento del riesgo de caída. Es importante por ello la identificación de estos pacientes para incluir la deshabituación en su plan de tratamiento. [17]

Ejercicio

A nivel general el ejercicio es recomendable en todas las edades para prevenir las fracturas y conseguir un estado de salud óptimo. A edades más bajas, como son la infancia y adolescencia, se sabe que el deporte de alto impacto y de peso contribuyen al alcance del pico de masa ósea esperado. [17]

Los ejercicios que conllevan pesos, en los cuales tanto músculos como huesos trabajan en contra de la gravedad y son los pies y piernas los que soportan el peso, incluyen andar, tai chi, subir escaleras, bailar y tenis. Este tipo de ejercicio se sabe que tiene efectos beneficiosos sobre la densidad ósea, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de caídas. [16,17]

Por otro lado, tenemos los ejercicios para ganar fuerza muscular como el levantamiento de pesas o los ejercicios de resistencia como el yoga. Se ha demostrado que estos ejercicios tienen un efecto beneficioso incluso en pacientes ancianos catalogados como frágiles y con diagnóstico de osteopenia. [16,17]

Todos estos ejercicios han de ser recomendados teniendo en cuenta el estado funcional de los pacientes y adaptándolo a sus capacidades, para evitar en la medida de lo posible las lesiones y caídas. [17]

Prevención de caídas

La mayor parte de las fracturas vienen precedidas de una caída. En adultos de 65 años en adelante, las caídas son la principal causa de lesiones mortales y no mortales, incluyendo casi todos los tipos de caídas, y siendo la de cadera la predominante en el 90% de los casos. La mayor parte de los factores de riesgo de caída son modificables, y podemos intervenir de las siguientes maneras: entrenamiento de fuerza y equilibrio, mejoría de las limitaciones visuales, corrección del déficit de vitamina D, adaptación del espacio domiciliario para evitar obstáculos peligrosos e innecesarios como alfombras y reducción o sustitución de la medicación que pueda causar mareo o desorientación. [16,17]

Es importante también a la hora de realizar la anamnesis, recoger en la historia antecedentes personales de caídas pasadas, para así identificar aquellos pacientes con más riesgo e intervenir en ellos de forma personalizada. [16,17]

Otros

Otras medidas a tener en cuenta incluyen protectores de cadera en residencias de ancianos, aunque existe poca aceptación y adherencia por parte de los pacientes a los que se les ofrece

ya que pueden resultar métodos muy aparatosos. Por último, una ingesta adecuada de proteínas es necesaria para mantener la función del sistema musculoesquelético y también disminuye las complicaciones que ocurren después de una fractura de cadera. La suplementación de proteínas en pacientes con una fractura de cadera reciente ha demostrado mejorar el curso clínico posterior al reducir significativamente la tasa de infección y la duración de la estancia hospitalaria. [16]

7.2. Tratamiento farmacológico

	FRACTURA VERTEBRAL	FRACTURA NO VERTEBRAL	FRACTURA DE CADERA
THS	A	A	A
Raloxifeno	A	NEA	NEA
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Ibandronato	A	NEA	NEA
Zoledronato	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Ranelato de estroncio	A	A	NEA
Teriparatida	A	A	NEA
Romosozumab	A	NEA	NEA

Tabla 4. Grado de recomendación de uso de los fármacos para la osteoporosis [16,22]

A: grado A de recomendación

NEA: no evaluado adecuadamente

7.2.1. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Este tipo de terapia puede ser considerada todavía en algunas ocasiones para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, más concretamente para la prevención de pérdida de masa ósea y fractura, en mujeres recientemente menopáusicas y en periodos no mayores a cinco años. La forma de implementar esta terapia puede ser en forma de combinado de estrógenos con progesterona, o solamente estrógenos y se sabe que el mayor beneficio de su uso se obtiene los primeros 3-4 años tras el inicio de la menopausia ya que, durante estos años la respuesta a tratamiento es mayor.

Se sabe que es capaz de disminuir tanto fracturas vertebrales, como no-vertebrales y de cadera. (Tabla 4)

A pesar de los posibles beneficios descritos, los efectos secundarios de este tipo de terapia son muy elevados llegando a producir eventos cardiovasculares y cáncer de mama, por lo que su uso se ve limitado y resulta más adecuado para el tratamiento del síndrome climatérico, aunque puede llegar a considerarse para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres en las que los beneficios sobre el hueso superen notablemente los potenciales riesgos. [11,16,18,19]

7.2.2. SERM-Raloxifeno

Fueron unos fármacos que se desarrollaron con el objetivo de replicar los efectos de los estrógenos en ciertos tejidos como el ovario y el hueso, y de forma selectiva evitar los efectos secundarios de éstos sobre otros como el útero y la mama. Su mecanismo de actuación se basa en inhibir la resorción ósea.

El medicamento más característico de este grupo es el Raloxifeno, cuyo uso se centra en la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y sobre todo en aquellas con un riesgo elevado de cáncer de mama. Por sí solo se sabe que reduce las fracturas vertebrales, pero no se conoce que tenga efecto sobre las no vertebrales. (Tabla 4)

La forma de administración del Raloxifeno es a través de pastillas de 60mg que pueden ser ingeridas con o sin comida involucrada.

Como efectos secundarios destacan el aumento de sofocos, tromboembolismos venosos y calambres en extremidades inferiores. Su combinación con otros SERM como el Bazedoxifeno, reduce los sofocos y previene la pérdida de densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. Es por ello por lo que se desaconseja su uso en mujeres en edad fértil, con antecedentes de trombosis, sangrados uterinos idiopáticos y en aquellas con disfunción renal y/o hepática severa. [16,18,19]

7.2.3. BIFOSFONATOS

Se trata del tipo de fármaco más ampliamente utilizado en el tratamiento de la osteoporosis. Disponen de un potente poder antirresortivo cuya actividad fue descubierta de forma casual. Son análogos de los complejos pirofosfatosos que circulan de forma natural por la sangre, e inicialmente eran usados a modo de inhibidores de la corrosión en textiles y en la industria del aceite. Fue mas adelante cuando se descubrió que también inhibían la resorción ósea y además prevenían la pérdida de masas ósea y conservaban la arquitectura del hueso mediante un mecanismo que se basa en la adhesión a la superficie ósea y posterior inhibición de la enzima farnesil fosfato sintasa (FPPS). De esta forma inhibiendo la acción de esta enzima, se interfiere en la formación del citoesqueleto osteoclastico y por tanto se detiene la resorción ósea.

Se sabe que tienen efecto en la reducción de las fracturas vertebrales de un 40-70% y las de cadera en un 40-50%. [11,16,18,19] (Tabla 4)

Dentro de este grupo encontramos principalmente cuatro fármacos, que son:

ALENDRONATO: medicamento aprobado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Produce un aumento de la DMO a nivel de la columna lumbar y cadera y además reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera. (Tabla 4) También resulta efectivo en el manejo de osteoporosis en hombres y mujeres con osteoporosis inducida por corticoides.

Se presenta en forma de pastillas que deben tomarse en dosis de 10mg diarios en caso de usarse como tratamiento, y 5mg si es para prevención. Se recomienda su ingesta 30 minutos antes de la primera comida del día, acompañado de un vaso de agua. El paciente posteriormente debe permanecer erguido y sin comer o beber nada los siguientes 30 minutos. [11,16,17]

Los efectos secundarios que presenta este fármaco incluyen: molestias gastrointestinales, dolores de cabeza, musculoesqueléticos y de articulaciones, ampollas cutáneas, afectación ocular como uveítis y epiescleritis y en raras ocasiones pueden producir fracturas atípicas de fémur y osteonecrosis mandibular. Estaría contraindicado en pacientes con patologías como fibrilación auricular, déficit de vitamina D, úlcera esofágica y otros. [14,16,17]

La mayor parte de ensayos con este fármaco han abarcado tratamientos de 3 a 5 años, pero en algunas ocasiones puede ser recomendable un uso más prolongado. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que a mayor edad y menor DMO a nivel del cuello femoral, el riesgo de desarrollar fracturas a la hora de retirar el fármaco es mayor. Suele ser bien tolerado. [11,16,17]

RISEDRONATO: aprobado para el aumento de masa ósea en hombres con osteoporosis y tanto para prevenir como para tratar osteoporosis en pacientes con tratamiento con glucocorticoides y resulta eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. (Tabla 4)

La dosis indicada es de 5mg al día o 35mg una vez a la semana y la forma de administración es continuando el ayuno nocturno y 30 minutos previos a la primera ingesta del día, con un vaso de agua y al igual que el Alendronato, manteniéndose erguidos durante 30 minutos y sin ingerir nada durante ese tiempo. Existe además una forma oral de liberación retardada, la cual se debe tomar directamente tras el desayuno. [16,17]

En cuanto a los efectos secundarios descritos encontramos al igual que en el Alendronato, molestias gastrointestinales, dolores de cabeza, musculoesqueléticos y articulares, fracturas atípicas de fémur, osteonecrosis mandibular e inflamación ocular. Y como efectos propios del Risedronato se ha documentado reacciones alérgicas, sensación de ardor y úlceras esofágicas y gástricas. Estará contraindicado en pacientes con hipocalcemia, gastritis, úlcera esofágica e inflamación en la región oral. [14,16,17]

IBANDRONATO: medicamento aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con eficacia demostrada en la reducción del riesgo de fractura vertebral, pero sin evidencia clara de prevención de las no vertebrales y de cadera. (Tabla 4) La reducción del riesgo de fractura vertebral es aproximadamente del 33-50% en tres años.

Existe en formulación oral e intravenosa. De la forma oral, la dosis recomendada es de 150mg mensuales que deben tomarse también en ayunas, pero en este caso el tiempo de espera posterior es de 60 minutos. La forma intravenosa se aconseja que sea de 3mg cada tres meses. [16,17]

Tiene los mismos efectos secundarios comunes al Alendronato y Risedronato, pero específicamente del Ibandronato encontramos posible reacción de fase aguda, similar a un cuadro gripal con la administración intravenosa. Suele ser un cuadro autolimitado y generalmente ocurre tras la primera administración. Entre las contraindicaciones encontramos la insuficiencia renal severa, esófago de Barrett y en caso de que el paciente vaya a someterse a intervenciones dentarias. [14,16,17]

ZOLEDRONATO: aprobado para la prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica y de hombres incluyendo a pacientes con trauma reciente y aquellos que se prevea que vayan a someterse a un tratamiento con corticoides los 12 meses siguientes. Ha demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en un 70%,

25% y 40% respectivamente. **(Tabla 4)** Aquellas pacientes que son tratadas durante tres años, y continúan con el tratamiento 3 años más experimentan una reducción adicional del 50% del riesgo de fractura vertebral, en comparación a aquellas que lo interrumpen.

Se trata de una dosis intravenosa en 5mg en una solución de 100ml, que se debe administrar a lo largo de 15 minutos, una vez al año. [11,16,17]

Un efecto secundario característico de este fármaco es una reacción pseudogripal con artralgias, cefalea, mialgias y fiebre, que se ha documentado en el 32% de los pacientes con la primera dosis, el 7% tras la segunda y el 3% tras la tercera. Para prevenirlo el paciente debe estar bien hidratado con la toma de al menos dos vasos de agua antes de la administración. Se encuentra contraindicado en embarazadas y lactantes, en pacientes con enfermedad renal de base, cáncer o enfermedades de los dientes. Se recomienda además un estricto control de los niveles de vitamina D previos al tratamiento, para que este consiga alcanzar la máxima eficacia. [14,17]

Es importante destacar que todos los Bifosfonatos pueden alterar la función renal y estarán contraindicados en pacientes con un filtrado glomerular menor de 30-35 mL/min. También pueden causar hipocalcemia por lo que es un valor analítico que debe corregirse previo al uso de estos fármacos. [17]

7.2.4. DENOSUMAB

Anticuerpo monoclonal dirigido a RANKL, regulador de gran importancia en el desarrollo y actividad osteoclástica. Impide su unión a RANK de forma que se reduce la resorción ósea y en consecuencia aumenta la densidad mineral ósea. Está indicado en el tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusica, así como hombres con factores de riesgo de fractura y el tratamiento de la pérdida de masa ósea asociada al tratamiento hormonal que reciben los hombres con cáncer de próstata. Se sabe que resulta efectivo también en el tratamiento de pacientes con largo uso de corticoides sistémicos. En general disponen de mayor efecto antirresortivo y consiguen un mayor aumento de la DMO que los Bifosfonatos. Se estima que llega a reducir el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera, un 70%, 20% y 40% respectivamente. **(Tabla 4)** Sin embargo, aún no se considera su uso para la prevención.

La dosis indicada es de 60mg, que se administra mediante una inyección subcutánea, cada seis meses.

Entre los efectos secundarios que puede llegar a producir este fármaco, destacamos los siguientes: exacerbación de la hipocalcemia, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad renal severa de base, por lo que es muy importante corregir este valor analítico previo al tratamiento. También se han documentado casos de osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur. Se sabe que estos efectos se desarrollan con mayor probabilidad, cuanto más largo sea el tratamiento con Denosumab. Es muy importante en estos pacientes una correcta higiene dental, chequeos periódicos y documentación de cualquier tipo de sintomatología que pueda sugerir que esté sufriendo una osteonecrosis de mandíbula. Otro efecto secundario de menor gravedad son las infecciones cutáneas, predominantemente la celulitis.

Este medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con hipocalcemia, o que presenten hipersensibilidad a cualquier tipo de componente de la formulación. Tampoco se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en edad pediátrica.

Se ha observado que los primeros meses tras la retirada del fármaco se produce una reducción de la masa ósea con un aumento de los marcadores de resorción ósea, y una posterior estabilización. En algunos pacientes incluso se han detectado fracturas vertebrales en este periodo inicial post tratamiento. Es por ello por lo que se recomienda continuar con tratamiento mediante Bifosfonatos una vez terminada la pauta de Denosumab, desaconsejándose por tanto las “vacaciones terapéuticas”.

Es un tratamiento bien tolerado generalmente y puede usarse en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min sin necesidad de ajustar la dosis. [11,16,17,19]

7.2.5. RANELATO DE ESTRONCIO

Su mecanismo de acción lo diferencia del resto de fármacos que hemos venido describiendo hasta el momento, ya que este medicamento estimula de forma simultánea dos procesos opuestos: la formación y el remodelado óseo. Su forma de actuar depende de diversos factores, entre los que encontramos la activación de los receptores de calcio localizados en osteoblastos y osteoclastos, así como su influencia sobre el sistema OPG/RANKL.

Se sabe que reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en torno a un 40% y 16% respectivamente. (Tabla 4)

Produce un aumento de la incidencia de los eventos cardiovasculares y actualmente en España no se encuentra comercializado. [11,20]

7.2.6. TERIPARATIDA

La hormona paratiroidea o PTH, regula la homeostasis del calcio. El estímulo continuado de esta hormona sobre el hueso causa un exceso de resorción ósea que disminuye la DMO. Sin embargo, se sabe que la administración exógena intermitente de la forma recombinante de la hormona favorece la formación ósea. La inyección de Teriparatida que se administra a los pacientes está formada por una secuencia de 34 aminoácidos idénticos a los 84 que conforman la hormona paratiroidea producida por el cuerpo humano. Este fármaco potencia la formación de hueso y el remodelado, aumentando así la DMO medida mediante DXA, además de mejorar la microarquitectura. Éste se trata del único fármaco que, con su acción anabólica, consigue aumentar la masa ósea. [19]

La formación ósea comienza el primer mes del tratamiento con Teriparatida y alcanza su pico máximo a los seis-nueve meses aproximadamente. Debido a que, en el metabolismo óseo formación y resorción van siempre de la mano, una vez estimulados los preosteoblastos, liberan citoquinas que pueden activar los osteoclastos, lo que resulta en la resorción ósea. La resorción ósea en pacientes bajo tratamiento con PTH comienza aproximadamente a los seis meses y alcanza su punto máximo después de 12 meses de tratamiento. El aumento de la formación ósea en los primeros tres meses precede a la resorción ósea y coloca a la unidad de remodelación en un balance positivo. Aunque la mayoría de las ganancias en la densidad mineral ósea (DMO) ocurren en los primeros meses, la eficacia anti-fractura solo es evidente después de seis meses o más de tratamiento. [19]

Se ha demostrado eficaz en el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en hombres y mujeres con riesgo elevado de fractura y aquellos pacientes con osteoporosis secundaria a tratamiento sistémico con corticoides. Este fármaco consigue una reducción del riesgo de fractura vertebral un 65% y de fractura no vertebral un 50%. [11,16] (Tabla 4)

La dosis administrada es de 20µg diarios en forma de inyección subcutánea. Los beneficios que consigue el fármaco sobre la DMO disminuyen progresivamente con la retirada del fármaco. Es por ello por lo que se recomienda un tratamiento secuencial con un agente antirresortivo. Previamente la duración del tratamiento se limitaba a no más de 24 meses, pero actualmente se considera la posibilidad de alargar este periodo en pacientes específicos considerados de alto riesgo. [11,17]

Los efectos secundarios de la Teriparatida incluyen hipotensión ortostática transitoria, calambres en las piernas y náuseas. También puede producir un aumento transitorio del calcio sérico, lo que puede predisponer a los pacientes a la toxicidad digitálica. Debe usarse con precaución en pacientes con cálculos renales activos o recientes, hipercalcemia y trastornos hipercalcémicos, y/o calcificación cutánea. Su uso debe evitarse en pacientes con un riesgo aumentado de osteosarcoma: enfermedad de Paget del hueso, radioterapia previa que involucra el esqueleto, epífisis abiertas (niños y adultos jóvenes), antecedentes de metástasis óseas o malignidades, fosfatasa alcalina elevada inexplicada y trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma. [17]

7.2.7. ROMOSUZUMAB

El origen de este fármaco se remonta al siglo 17, cuando debido al efecto fundador en África, la reserva genética limitada llevo a una mayor frecuencia de mutaciones causantes de enfermedades raras como la Esclerosteosis. Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por una elevada masa ósea debida a una mutación en el gen SOST. Esta mutación lo que produce es una falta de esclerostina funcional, que da lugar a una alta masa ósea y a un esqueleto altamente resistente a las fracturas, por lo que se decidió estudiar esta vía con el objetivo de encontrar un fármaco que aumentase la masa ósea siguiendo este mecanismo. [21]

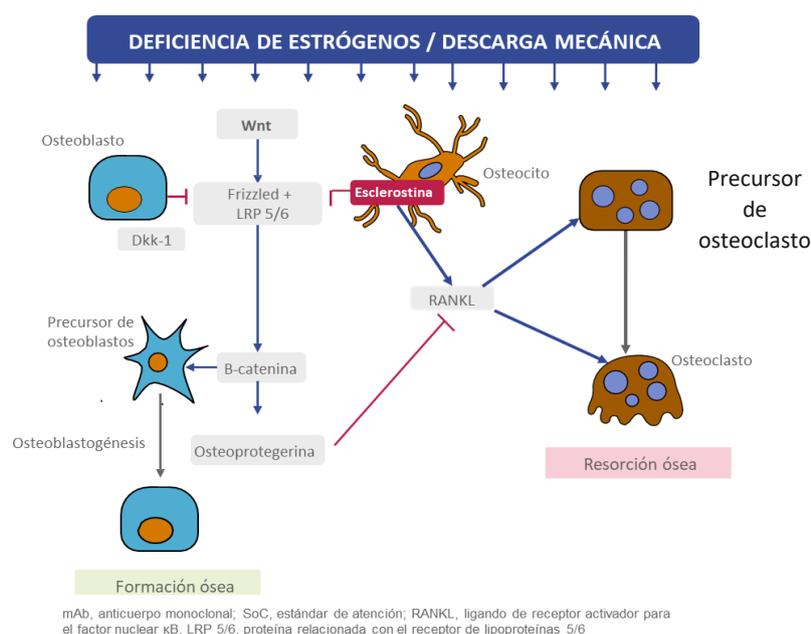


Figura 1. Mecanismo de acción de la Esclerostina [21]

La esclerostina es un regulador del recambio óseo que se expresa principalmente en los osteocitos, en respuesta a estímulos mecánicos y hormonales. Se encarga de detener la formación de hueso a través de la inhibición de la señalización de la vía Wnt/B-catenina, la cual desempeña un papel decisivo en la diferenciación de los osteoblastos. Además, la esclerostina estimula la secreción de RANKL por parte de los osteocitos, lo cual provoca un aumento de la resorción ósea. Es por ello por lo que se intenta buscar un fármaco que consiga bloquear su acción para conseguir una mayor masa ósea. [21]

El Romosozumab, se trata de un anticuerpo monoclonal neutralizante de la esclerostina. Bloquea su unión a dos correceptores de señalización Wnt, LRP5 y LRP6, pero no al LRP4, lo que interfiere en la interacción esclerostina-LPR.

Sus efectos sobre la formación ósea son:

- Aumento de la formación de hueso en las superficies trabeculares y corticales
- Promueve la conversión de células de revestimiento en osteoclastos
- Aumento de la actividad de osteoblastos maduros
- Aumento del grosor de las paredes a nivel de las unidades de remodelación

A nivel de la resorción ósea produce:

- Disminución de la osteoclastogénesis
- Disminución de las superficies erosionadas trabeculares y endocorticales
- Disminución de la profundidad de la erosión
- Disminución de la resorción ósea mediante la modificación de las citoquinas reguladoras de osteoclastos (OPG, RANKL, CSF-1 y WISP1) [21]

El Romosozumab se encuentra financiado mediante un visado específico de prescripción que permite a la autoridad sanitaria regional indicar que el fármaco sea prescrito por un especialista y con el paciente correcto. Las condiciones de este visado incluyen: mujeres con osteoporosis grave definidas como DMO $\leq 3,0$ y elevado riesgo de fractura, que han sido previamente tratadas con Bifosfonatos (sin resultado) o con contraindicación para ellos, que hayan sufrido una fractura previa por fragilidad (en los 24 meses previos), sin antecedentes personales de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria. Las pacientes deben tener un riesgo cardiovascular bajo o moderado (REGICOR $< 10\%$, SCORE $< 5\%$). Actualmente no se encuentra aprobado su uso en hombres. [21,22,23]

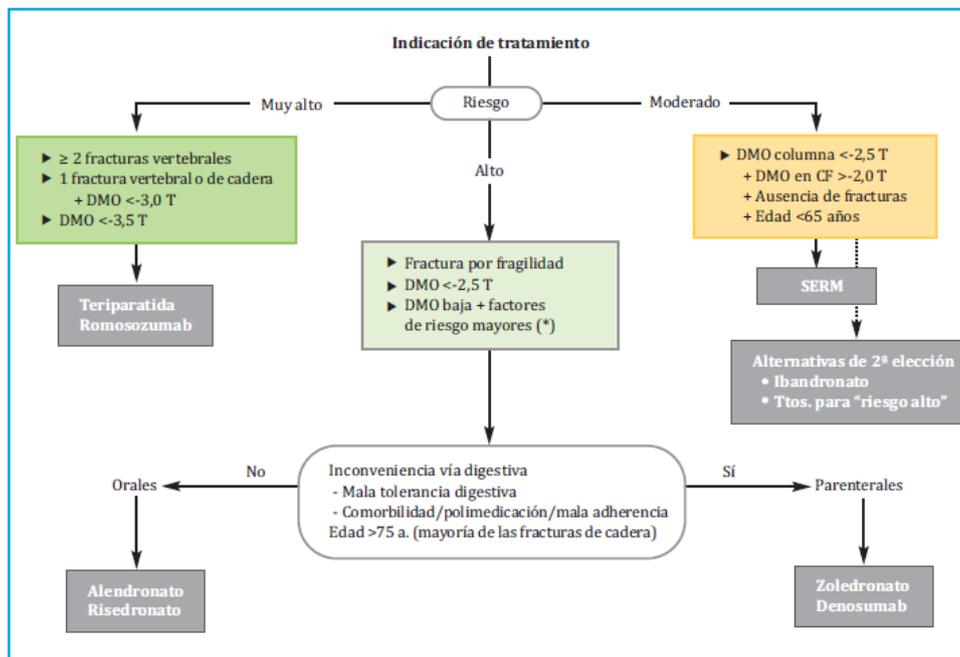
Este fármaco ha resultado eficaz en la reducción de fracturas vertebrales morfométricas y fracturas clínicas, pero no en las fracturas no vertebrales ni en las de cadera, las cuales resultan de mayor relevancia clínica a la hora de valorar la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis. [22] **(Tabla 4)**

Se administra a través de dos inyecciones subcutáneas de 105mg, de forma consecutiva en dos lugares anatómicos diferentes, una vez al mes. La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, y se sabe que el efecto anabólico que desempeña comienza a desaparecer al cabo de 6-12 meses, por lo que al finalizar el tratamiento se debe continuar con la administración de una gente antirresortivo, para mantener la DMO. [11,22]

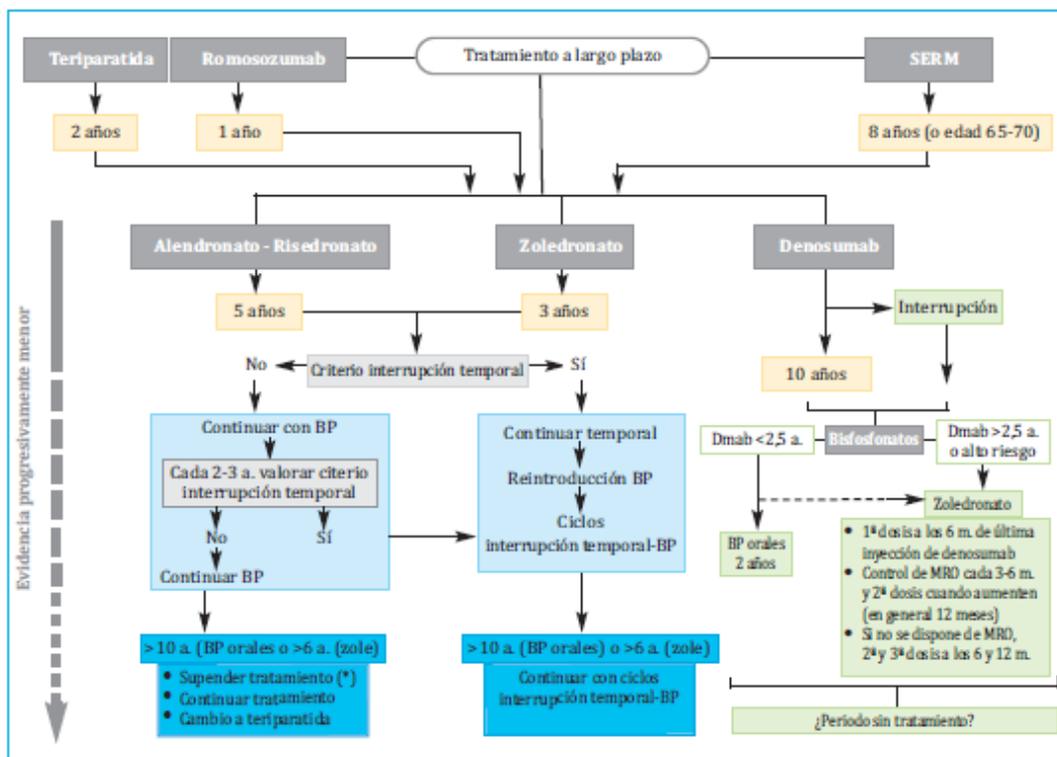
Puede aumentar los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular (CV). No debe ser tomado por mujeres que hayan experimentado un accidente cerebrovascular o evento cardiovascular en el año anterior. El Romosozumab puede causar

hipocalcemia, por lo tanto, esta debe corregirse antes del tratamiento. Hay estudios que lo han asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, eritema multiforme, dermatitis, erupción cutánea y urticaria, y en raras ocasiones los pacientes han desarrollado osteonecrosis mandibular y fractura atípica de fémur. [17]

7.2.8. **Figura 2.** Algoritmo de elección del tratamiento inicial [11]



7.2.9. **Figura 3.** Algoritmo de continuación del tratamiento a largo plazo [11]



BP: bisfosfonatos; SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógenos; MRO: marcadores de recambio óseo; (*): no existen datos suficientes para establecer una recomendación pasado ese tiempo de tratamiento, por lo que se enumeran las opciones posibles ante una decisión que deberá ser individualizada.

8. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DE ESTUDIO

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de fármacos osteoformadores como la PTH y el Romosozumab, en pacientes con riesgo elevado de fractura.

8.1. Objetivos primarios

Analizar el perfil clínico, manejo y uso de los fármacos osteoformadores (Romosozumab y PTH) en pacientes atendidos por cualquier causa.

8.2. Objetivos secundarios

- Estudiar la prevalencia de factores de riesgo de fragilización del hueso.
- Estudiar el nivel de Vitamina D
- Conocer la especialidad médica que prescribe y sigue a estos pacientes.

9. METODOLOGÍA

9.1. Diseño

Estudio observacional retrospectivo de los sujetos con osteoporosis en tratamiento con Teriparatida y Romosozumab.

El ámbito de aplicación es la Comunidad Autónoma de Cantabria, siendo los pacientes diagnosticados y tratados por los diferentes hospitales y centros de atención primaria de la comunidad, incluyendo Valdecilla, Hospital de Laredo y Sierrallana. Los datos necesarios para llevar a cabo el estudio se han obtenido de la historia clínica a través del programa CantabriaAP, para el nivel de Atención Primaria y el visor del Servicio Cántabro de Salud para el nivel hospitalario.

Se ha considerado medio urbano una población de más de 2000 habitantes y rural por debajo de esa cifra.

Para valorar la vitamina D se ha usado 25-OH (ng/ml) y la PTH en pg/mL.

A la hora de evaluar el efecto de los fármacos contra la osteoporosis, la herramienta usada en este estudio fue la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante DXA. De esta forma, analizando los valores previos y posteriores al tratamiento podemos ver la evolución y respuesta al tratamiento aplicado. Con ello también se pudo evaluar el TBS.

9.2. Sujetos de Estudio

Se han revisado todos los pacientes que han recibido Romosozumab y una muestra de los que han recibido Teriparatida (1:5) en Cantabria durante los meses de enero a septiembre de 2023, sin criterios de exclusión.

La muestra total del estudio ha sido de 99 pacientes, 33 de ellos tratados con Romosozumab y los 66 restantes con Teriparatida.

9.3. Variables estudiadas

Las variables estudiadas se pueden dividir en cuatro grandes grupos: variables sociodemográficas, factores de riesgo, tolerancia al fármaco y manejo.

- Sociodemográficas:
 - Edad
 - Sexo
 - Residencia
- Factores de riesgo:
 - Menopausia precoz
 - Poco ejercicio
 - Demencia
 - Ictus/marcha
 - Visual
 - N° de caídas
 - Medicación de riesgo
 - Corticoides
 - Antihipertensivos
 - Hipnóticos
 - Fractura familiar previa
 - Vertebral
 - Cadera
 - IMC<19
 - Hábitos tóxicos
 - Alcohol
 - Tabaco
 - Nivel de vitamina D
 - Nivel de PTH
 - FRAX de cadera y total
 - Osteoporosis secundaria y causas
 - Fracturas previas
 - Vertebrales
 - No vertebrales (cadera, colles, costilla, calcáneo, otros).

- Tolerancia al fármaco
 - Mala tolerancia digestiva
 - Comorbilidad
 - Polimedicación
 - Mala adherencia
- Manejo
 - Diagnóstico previo osteoporosis
 - Médico diagnóstico inicial
 - Atención primaria
 - Medicina interna
 - Reumatología
 - Endocrino
 - Geriatria
 - Trauma
 - Tratamientos previos
 - Alendronato
 - Risedronato
 - Ibandronato
 - Zoledronato

- Denosumab
- SERM
- PTH
- Ranelato de estroncio
- Calcitonina
- Vitamina D
- Calcio
- DMO previa/posterior y TBS
 - Vertebral
 - Cuello femoral
 - Cuello total
- Servicio de seguimiento

9.4. Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se han usado la media aritmética y la desviación típica para las variables cuantitativas mientras que para las variables cualitativas se han utilizado porcentajes. Para valorar la relación entre variables cualitativas se ha utilizado tablas de contingencias. El grado de significación estadística considerado ha sido de 0,05.

Para procesar los datos estadísticos se ha utilizado el programa de análisis estadístico IBM-SPSS 22.0

10. RESULTADOS

Fueron analizados 99 pacientes que cumplían los requisitos del estudio, 33 tratados con Romosozumab y 66 con Teriparatida (del total de 618 pacientes con prescripción)

10.1. ROMOSUZUMAB

10.1.1. Variables sociodemográficas

En cuanto a los datos sociodemográficos, podemos destacar que de los 33 pacientes tratados con Romosozumab, hubo un varón tratado y las 32 restantes (96.97%) fueron mujeres (**Figura 4**).

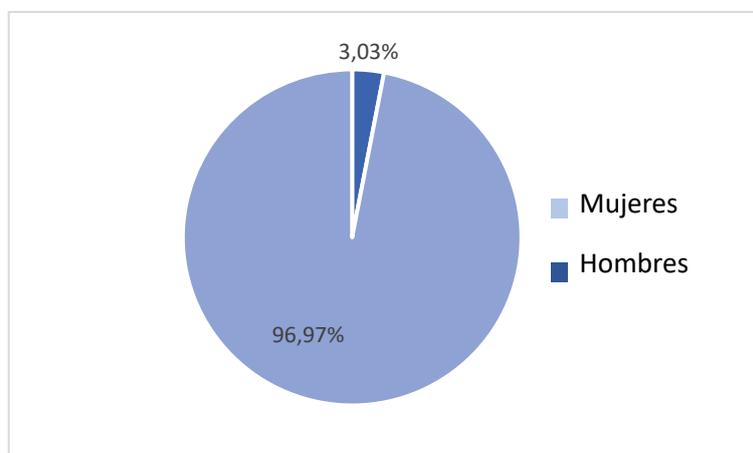


Figura 4. Sexo pacientes Romosozumab

En estos pacientes la media de edad fue de 68,39 años (desviación estándar $\pm 14,107$) (Figura 5).

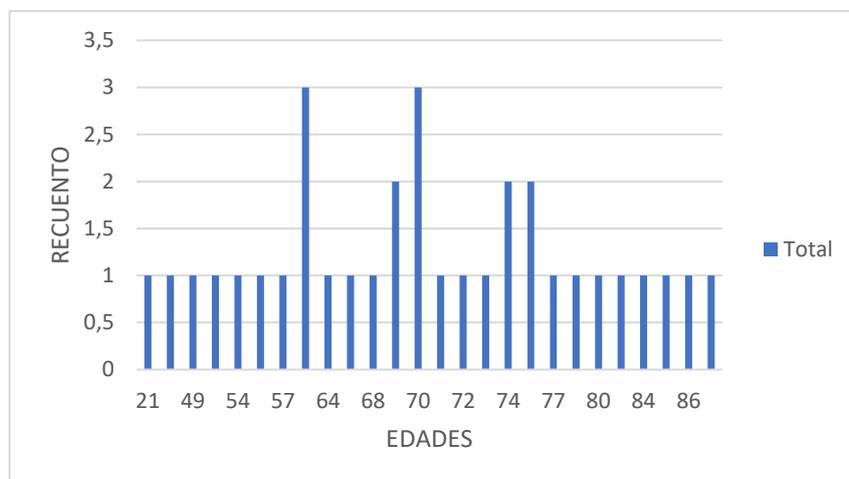


Figura 5. Edades pacientes Romosozumab

El 60,6% residía en zonas urbanas, y el 39,4% restante en zonas rurales (Figura 6).

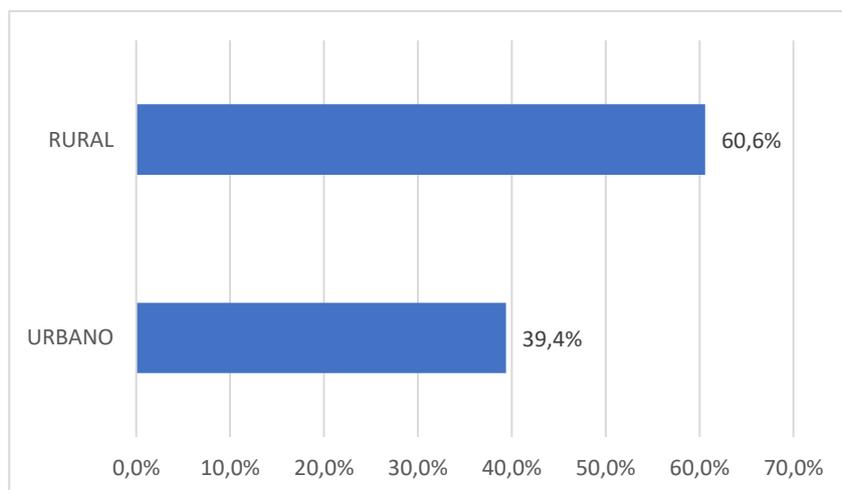


Figura 6. Domicilio pacientes Romosozumab

10.1.2. Factores de riesgo

De los pacientes tratados con Romosozumab el 100% presentaba factores de riesgo, siendo los más prevalentes la menopausia precoz, la baja actividad física y caídas previas, siendo la frecuencia de estos de 21,2%, 36,4% y 12,1% respectivamente. (Tabla 5)

En cuanto a la medicación de riesgo, se sabe que el 18,2% de los pacientes había tenido un tratamiento previo con corticoides, el 21,2% con antihipertensivos y el 9,1% con fármacos hipnóticos. (Tabla 5)

De los hábitos tóxicos estudiados podemos ver como el consumo de tabaco supera en prevalencia al de alcohol. Tenemos un 6,1% de fumadores activos y un 9,1% de exfumadores,

mientras que no había ningún paciente con alcoholismo activo y un 6,1% eran ex consumidores. (Tabla 5)

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA (%)
Menopausia precoz	21,2
Poco ejercicio	36,4
Demencia	6,1
Ictus o trastorno de la marcha	9,1
Déficit visual	3,0
Caídas previas	12,1
Corticoides	18,2
Antihipertensivos	21,2
Hipnóticos	9,1
Fractura familiar previa (cadera)	18,2
IMC<19	3,0
Alcohol (ex consumidores)	6,1
Tabaco/ex consumidores	6,1/9,1

Tabla 5. Factores de riesgo en Romosozumab

El 12,1% presentaba una osteoporosis secundaria, siendo principalmente hiperparatiroidismo (6,1%), hipertiroidismo causa (3%) e hipogonadismo (3%). (Figura 7)

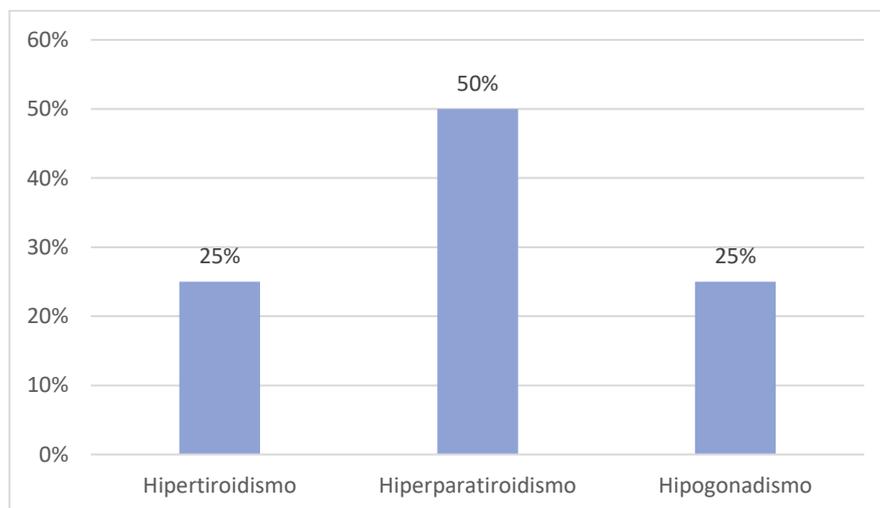
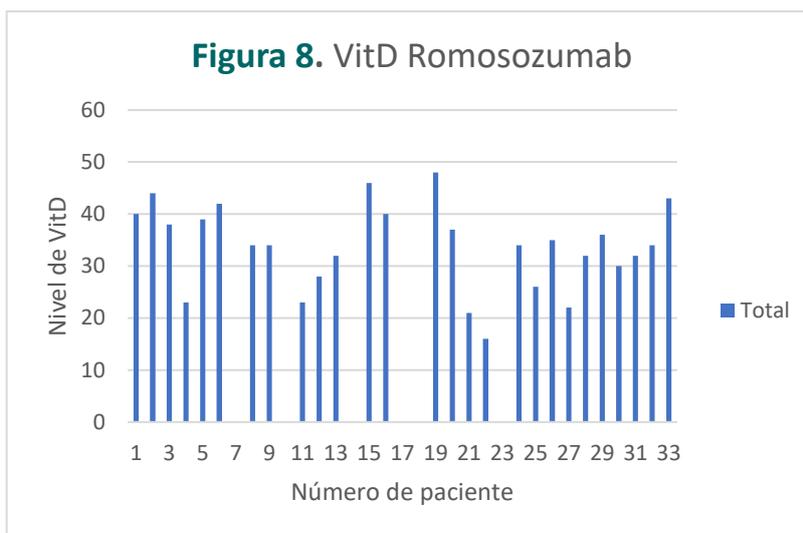
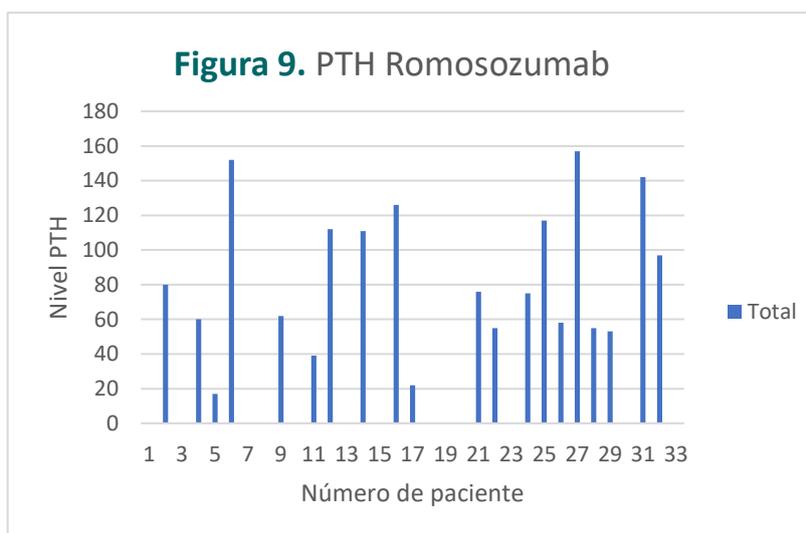


Figura 7. OP secundaria en Romosozumab

El nivel medio de Vit D en estos pacientes fue de 38,667 (desviación estándar $\pm 8,124$) ng/ml (Figura 8).



Por otro lado, el nivel medio de PTH fue de 83,3 (desviación estándar $\pm 41,5111$) pg/mL.. (Figura 9)



De los pacientes que habían empezado el tratamiento con Romosozumab, el 90,6% tenían un diagnóstico previo de osteoporosis. De éstos un 100% había sufrido una fractura vertebral previa, siendo la media del número de fracturas vertebrales de 2,78 (desviación estándar $\pm 1,833$), y un 48,5% de fracturas no vertebrales. (Tabla 6)

FRACTURAS PREVIAS		FRECUENCIA (%)
Vertebrales		100
No vertebrales	Cadera	24,2
	Colles	18,2
	Otra	6,1

Tabla 6. Fracturas previas Romosozumab

10.1.3. Tolerancia al fármaco

El 6.1% presentaba algún problema de tolerabilidad

	ROMOSOZUMAB (%)
Mala tolerancia	6,1
Comorbilidad	3,0
Polimedicación	0
Mala adherencia	3,0

Tabla 7. Tolerancia Romosozumab

10.1.4. Manejo

Como ya habíamos comentado, de los pacientes tratados con Romosozumab, el 90,6% tenían un diagnóstico previo de osteoporosis. De ellos el 56,25% fueron diagnosticados por parte del servicio de Medicina Interna, otro 34,38% por Reumatología, un 3,13% por Endocrinología, un 3,13% por Traumatología y el 3,13% restante por otros servicios. **(Figura 10)**

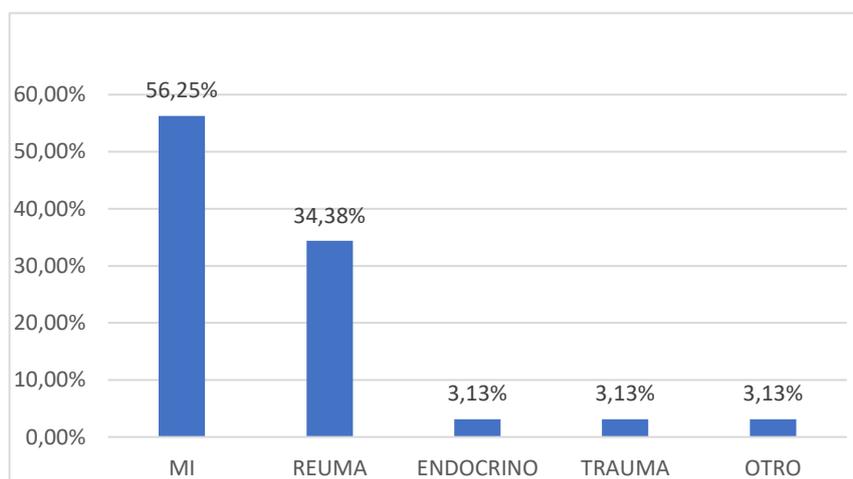


Figura 10. Servicio DX inicial Romosozumab

De los pacientes tratados con Romosozumab, un 93,8% disponía de una medición DXA previa al inicio del tratamiento, de los cuales un 76,7% tenían criterios de osteoporosis y el 23,3% padecía de osteopenia. La media de TBS previa fue de 1,105 (desviación estándar $\pm 0,118$). En cuanto a la DXA posterior sólo disponían de ella el 31,3% de los pacientes, y el 100% de sus resultados fueron catalogados como osteoporosis. La media de TBS posterior fue de 1,138 (desviación estándar $\pm 0,060$). **(Tabla 8)**

	DMO VERTEBRAL	DMO C.FEMORAL	DMO CUELLO TOTAL
Previa	-3,238 ($\pm 1,09$)	-2,696 ($\pm 0,682$)	-2,529 ($\pm 0,118$)
Posterior	-3,280 ($\pm 0,532$)	-2,600 ($\pm 0,768$)	-1,962 ($\pm 0,730$)

Tabla 8. Valores DXA Romosozumab

Finalmente, se analizó la especialidad médica que realizaba el seguimiento de estos pacientes, siendo medicina interna (56.25%) y reumatología (34.38%) los principales (**Figura 11**).

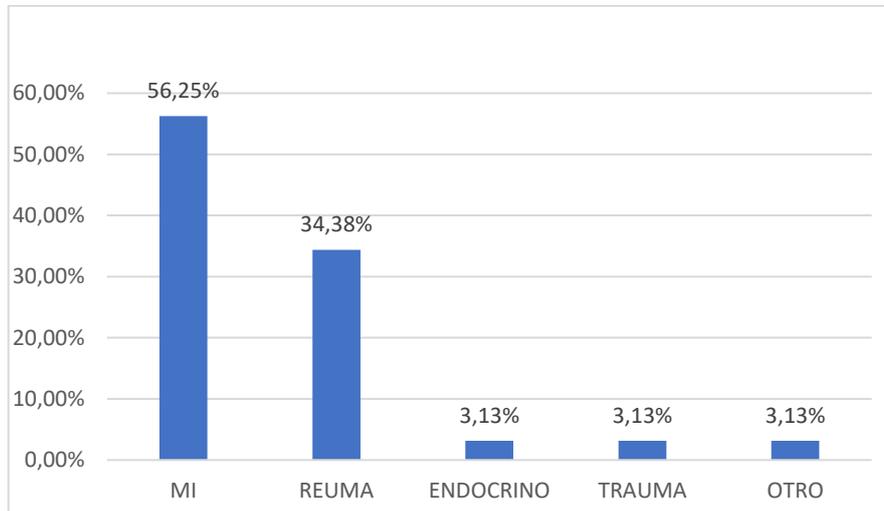


Figura 11. Servicio seguimiento Romosozumab

10.2. TERIPARATIDA (PTH)

Al analizar los sujetos con teriparatida pauta los resultados son los siguientes

10.2.1. Variables sociodemográficas

De los 64 pacientes tratados con Teriparatida, 60 eran mujeres (90.91%) y 6 hombres (**Figura 12**).

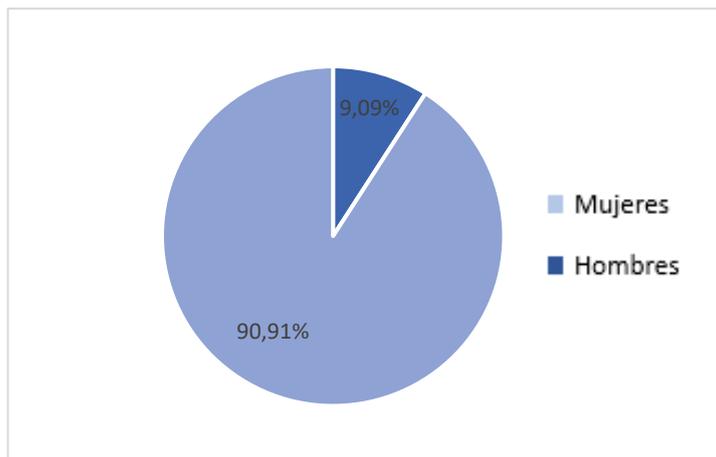


Figura 12. Sexo pacientes PTH

La edad media de estos pacientes fue de 71,48 años (desviación estándar $\pm 10,369$) (Figura 13).

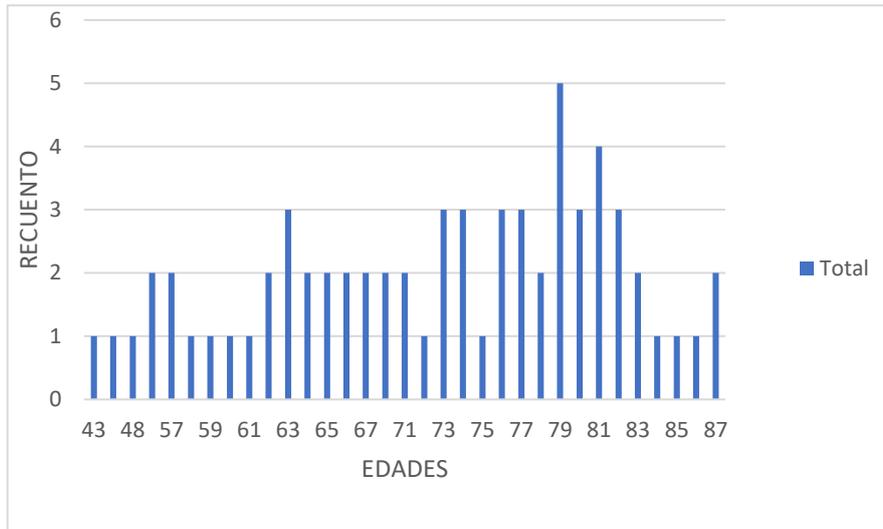


Figura 13. Edades pacientes PTH

El 60,6% residía en zonas urbanas, y el 39,4% restante en zonas rurales (Figura 14).

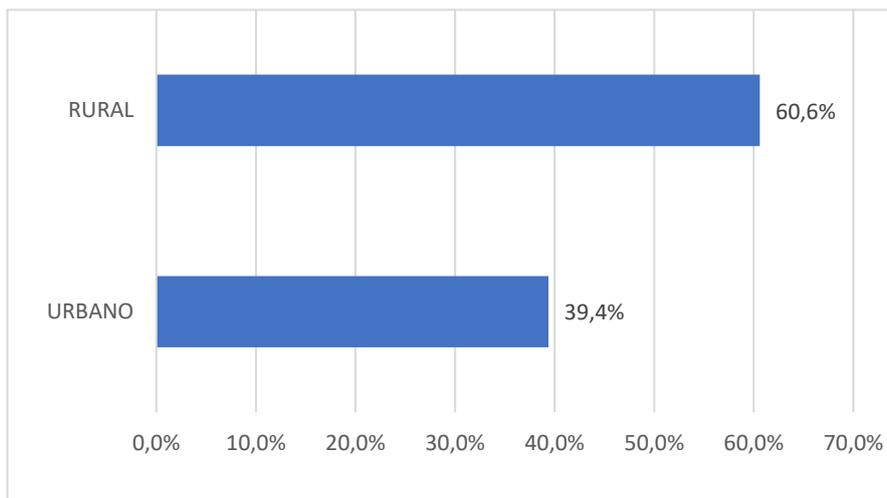


Figura 14. Domicilio pacientes PTH

10.2.2. Factores de riesgo

El 90,9% presentaban factores de riesgo, siendo los más prevalentes la menopausia precoz, la baja actividad física y la existencia de caídas previas, siendo la frecuencia de estos de 22,7%, 47% y 18,2% respectivamente. (Tabla 9)

En cuanto a la medicación de riesgo, se sabe que el 21,2% de los pacientes había tenido un tratamiento previo con corticoides, el 40,9% con antihipertensivos y el 7,6% con fármacos hipnóticos. (Tabla 9)

De los hábitos tóxicos estudiados podemos ver como el consumo de tabaco supera en prevalencia al de alcohol. En este caso tenemos un 28,8% de fumadores activos y un 25,8% de exfumadores, así como un 4,5% de pacientes que consumen alcohol y un 3% de ex bebedores. (Tabla 9)

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA (%)
Menopausia precoz	22,7
Poco ejercicio	47,0
Demencia	1,5
Ictus o trastorno de la marcha	12,1
Déficit visual	0
Caídas previas	18,2
Corticoides	21,2
Antihipertensivos	40,9
Hipnóticos	7,6
Fractura familiar previa (cadera)	4,5
IMC<19	1,5
Alcohol / ex consumidor	4,5/3,0
Tabaco / exfumador	28,8/25,8

Tabla 9. Factores de riesgo en PTH

Del total de los pacientes analizados con teriparatida el 10,6% presentaba una osteoporosis secundaria, siendo la artritis reumatoide (6,1%) y el hiperparatiroidismo (4,5%) los principales. (Figura 15)

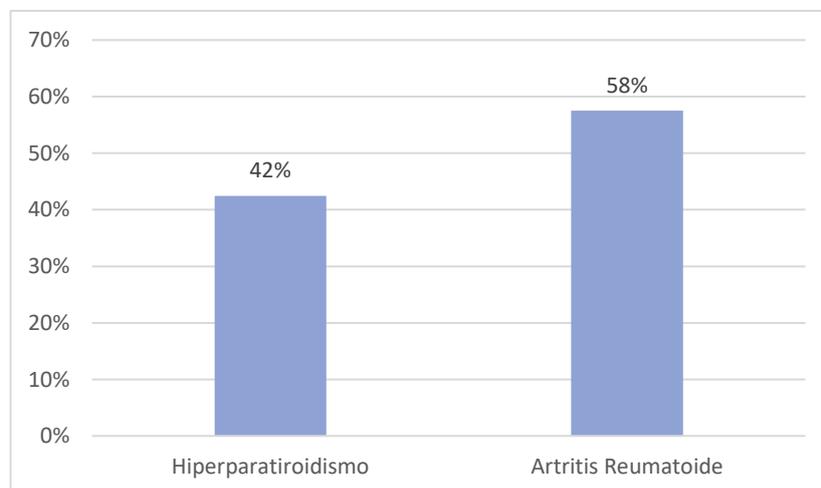
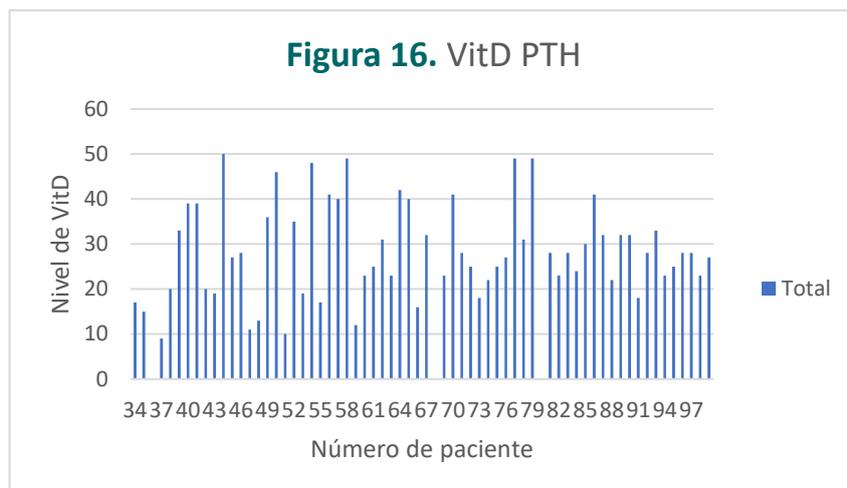
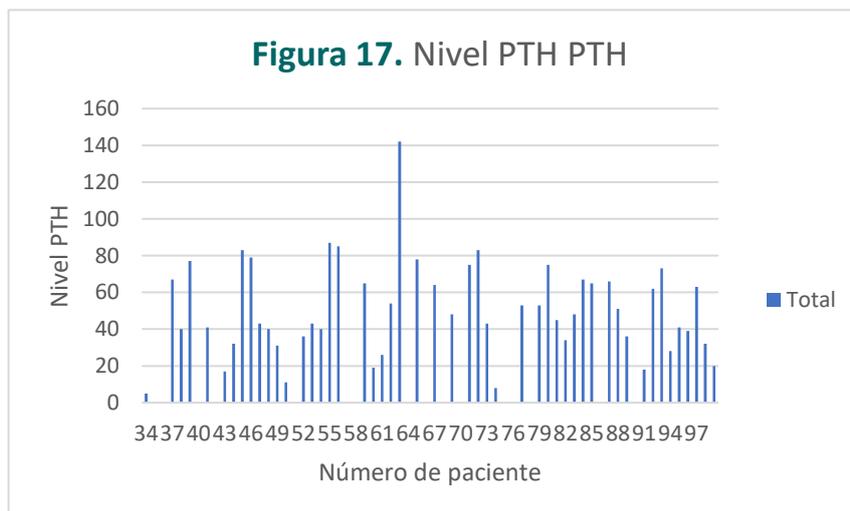


Figura 15. OP secundaria en PTH

El nivel medio de Vit D en estos pacientes fue de 28,381 (desviación estándar $\pm 10,4579$) ng/ml (Figura 16).



Por otro lado, el nivel medio de PTH fue de 50,620 (desviación estándar $\pm 25,5318$) pg/mL (Figura 17).



El 100% tenían un diagnóstico previo de osteoporosis, de los cuales un 74,2% había sufrido una fractura vertebral previa, siendo la media del número de fracturas vertebrales de 2,71 (desviación estándar $\pm 1,750$); el 19,7% presentaron una fractura no vertebral, principalmente colles (7,6%). (Tabla 10)

FRACTURAS PREVIAS		FRECUENCIA (%)
Vertebrales		74,2
No vertebrales	Cadera	6,1
	Colles	7,6
	Otra	4,5

Tabla 10. Fracturas previas PTH

10.2.3. Tolerancia al fármaco

El 4.5% presentó algún problema de tolerabilidad.

	TERIPARATIDA (%)
Mala tolerancia	4,5
Comorbilidad	0
Polimedicación	9,1
Mala adherencia	6,1

Tabla 11. Tolerancia PTH

10.2.4. Manejo

El 100% de los pacientes tratados con Teriparatida disponían de un diagnóstico previo de Osteoporosis. Este diagnóstico fue llevado a cabo en un 16,67% de los pacientes por parte del servicio de Atención Primaria, un 36,36% por Medicina Interna, otro 36,36% por Reumatología, un 4,55% por Endocrinología, un 1,52% por Geriatria y el 4,55% restante por otros servicios del hospital.

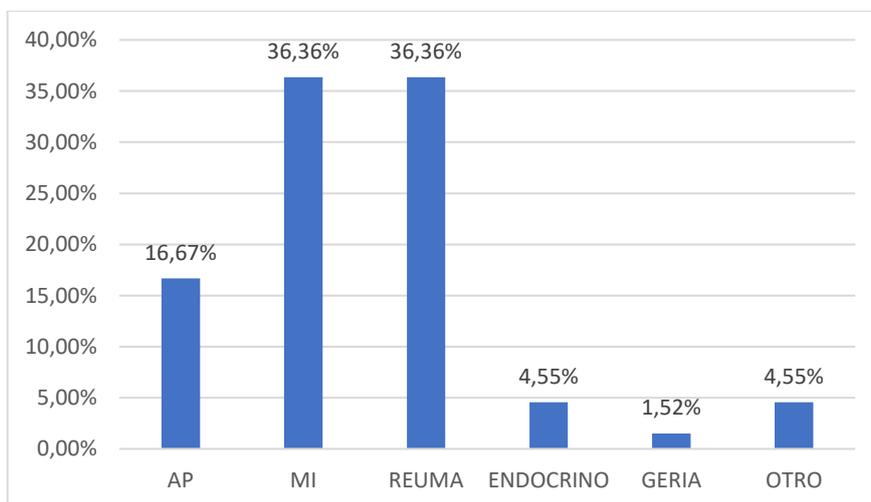


Figura 18. Servicio DX inicial PTH

Al igual que en los pacientes tratados con Romosozumab, en los tratados con Teriparatida se utilizó la DXA para la medición de la densidad mineral ósea (DMO), y se analizaron valores previos y posteriores al tratamiento además de TBS.

Un 84,8% de los pacientes disponía de una medición DXA previa al tratamiento, de los cuales un 67,9% en rango osteoporótico, un 30,4% osteopénico y un 1,8% con valores normales. La media de TBS previa fue de 1,132 (desviación estándar $\pm 0,104$). Los resultados de la DXA posterior, disponible en el 75,8% de los pacientes, mostraron un 54% de pacientes con osteoporosis y el 46% restante con valores de osteopenia. En cuanto a la TBS posterior, la media fue de 1,169 (desviación estándar $\pm 0,107$). (Tabla 12)

	DMO VERTEBRAL	DMO C.FEMORAL	DMO CUELLO TOTAL
Previa	-2,773 ($\pm 1,213$)	-2,406 ($\pm 0,924$)	-2,109 ($\pm 0,881$)
Posterior	-2,018 ($\pm 1,225$)	-2,300 ($\pm 0,733$)	-1,767 ($\pm 0,107$)

Tabla 12. Valores DXA PTH

Finalmente, se analizó qué servicios del hospital realizaban el seguimiento de estos pacientes, siendo medicina interna con el 48,44% y reumatología con el 45,31% los principales. (Figura 19)

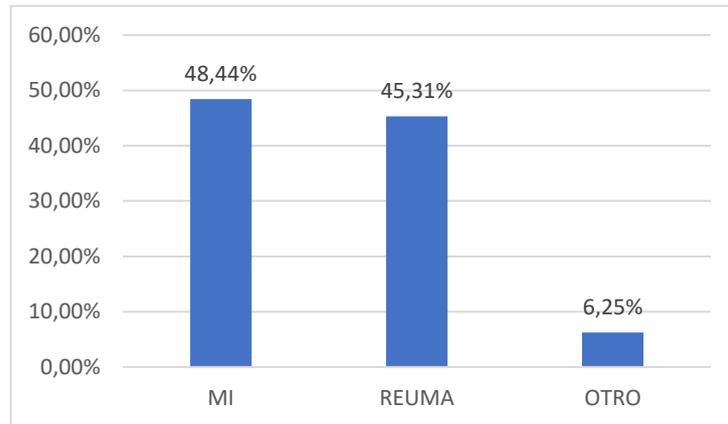


Figura 19. Servicio seguimiento PTH

11. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era el conocer el perfil de los pacientes tratados con cada uno de los dos fármacos osteoformadores y comprobar si su uso está acorde con la evidencia científica existente que los recomienda en los pacientes con alto riesgo de fractura.

Dado que los pacientes tratados con un osteoformador presentan una alta prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis, sería esperable que la mayoría tuviera un diagnóstico de osteoporosis previo, además de la presencia de una fractura por fragilidad; esto ya permitiría de acuerdo con las guías clínicas, diagnosticar la osteoporosis e iniciar si no hay contraindicaciones, un tratamiento antiresortivo o anabólico para prevenir la aparición de nuevas fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales.

Los resultados se han analizado por separado según el fármaco antiresortivo utilizado (Romosozumab/Teriparatida). Es de esperar que al analizar los parámetros sociodemográficos y factores de riesgo estos sean elevados, con una edad alta, predominio femenino y existencia de fracturas previas.

El perfil del sujeto tratado con Romosozumab es el de una mujer con una media de edad de 68 años y con predominio de residencia rural; aunque la autorización del Romosozumab es sólo en mujeres, la existencia de un varón se justificó por el perfil clínico y el antecedente oncológicos (cáncer de testículo), por el cual el uso de PTH se contraindicó y se autorizó su uso.

Como es de esperar son pacientes con muchos factores de riesgo principalmente menopausia precoz y baja actividad física, siendo relativamente frecuente también el uso de medicaciones como corticoides y de hábitos tóxicos como el tabaquismo; solo un 12,1% presentaba una causa de osteoporosis secundaria, principalmente hiperparatiroidismo. Considerando los valores de normalidad de vitamina D entre 20-50 ng/ml, el valor medio encontrado en estos pacientes estaba en rango (38,66 ng/ml), quizás al ser pacientes muchos de ellos con un diagnóstico previo de osteoporosis fueron tratados para ello. Los valores de PTH fueron

normales (83,3 pg/ml) siendo lo esperado ya que el hiperparatiroidismo en estos pacientes es un factor de riesgo poco frecuente (rango de referencia 18-88 pg/ml).

Con respecto a las fracturas, el 100% de ellas disponían de historia previa de fractura vertebral, con una media de 2,78, y el 48,5% una no vertebrales, esto es lógico ya que la existencia de fracturas previas es uno de los requisitos para la financiación pública del fármaco (mujeres con osteoporosis grave, definida como DMO \leq -3,0 y elevado riesgo de fractura, previamente tratadas con bisfosfonatos o con contraindicación a estos, que hayan experimentado una fractura previa por fragilidad (fractura osteoporótica mayor en los 24 meses previos), cuyo riesgo cardiovascular (RCV) sea bajo o moderado sin antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad arterial coronaria). Dentro de las no vertebrales, destaca la fractura de cadera. El fármaco fue bien tolerado, únicamente se registró algún problema en el 6,1%.

Prácticamente todos los pacientes presentaban un diagnóstico previo de Osteoporosis, siendo el diagnóstico realizado principalmente por Medicina Interna, esto de nuevo es lógico ya que el Romosozumab no se puede prescribir desde Atención primaria y requiere un servicio hospitalario para ello, principalmente la unidad de metabolismo óseo de Medicina interna en el caso del hospital Valdecilla y de reumatología en los casos de los hospitales de Sierrallana y Laredo.

Al analizar las densitometrías previas al tratamiento el 93,8% de las pacientes disponían de una medición con DXA, el 76,7% tenían criterios osteoporóticos, mientras que la medición posterior a la finalización del tratamiento reveló que el 100% de las pacientes estudiadas (sólo el 31,3% disponía de una DXA de seguimiento) tenían criterios de Osteoporosis, esto es algo menos de lo esperado ya que es necesario una densitometría previa con \leq -3,0 de t-score para la financiación pública, además el rango osteoporótico en el 100% de las densitometrías posteriores al inicio del tratamiento quizá sea explicable por problemas en el registro o excepciones en el caso individual del paciente, para aclararlo habría que recabar más información.

Finalmente, al igual que el servicio de diagnóstico inicial, la mayor parte de las pacientes tratadas con Romosozumab fueron seguidas por el servicio de Medicina Interna y reumatología, congruente con el alto riesgo de fractura de estos pacientes.

Al analizar el perfil característico de los pacientes tratados con Teriparatida predominaba el sexo femenino, con una edad media de 71 años y con domicilio rural. Al igual que las pacientes tratadas con Romosozumab, la existencia de factores de riesgo fue elevada principalmente menopausia precoz y un bajo nivel de actividad física, así como la toma previa de corticoides y el tabaquismo (por encima del consumo de alcohol). Un 10,6% presentaba osteoporosis secundaria, pero en este caso debida principalmente Artritis Reumatoide. La media de los valores de vitamina D fue de 28,38 ng/ml, inferior a la recomendada en estos pacientes. Por otro lado, los valores de PTH medios fueron de 50,62, estando en rango adecuado. Es recomendable incidir en la necesidad de conseguir valores adecuados de vitamina D en los pacientes con alto riesgo de fractura.

De los pacientes tratados con Teriparatida un 74,2% presentaban fractura vertebral previa, y de las fracturas no vertebrales destaca la de Colles como la más prevalente. El principal problema que presentaban los pacientes con este fármaco fue la polimedicación.

El diagnóstico inicial fue llevado a cabo entre los servicios de Medicina Interna y Reumatología principalmente, pero en este caso había un porcentaje de pacientes diagnosticados e iniciado el tratamiento por parte de Atención Primaria (16.6%); como pasaba con el Romosozumab al ser pacientes de alto riesgo de fractura es frecuente su derivación hospitalaria, aunque al ser posible la prescripción desde atención primaria y debido a la capacitación profesional del médico de familia también es lógico el uso de teriparatida si el paciente se diagnosticó como de alto riesgo y se tiene experiencia en su manejo.

Un 84.8% tenía realizada una densitometría previa al tratamiento, presentando osteoporosis el 67,9%, esto como pasaba con el Romosozumab puede ser por un error de registro o por inicio de tratamiento sin densitometría al existir una fractura ósea, aunque las recomendaciones indican la necesidad de tener un valor de masa ósea de referencia en el paciente con riesgo de fractura.

Al analizar las especialidades médicas que llevan a cabo el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes es lógico que sean los servicios de Medicina Interna y Reumatología los más frecuentes, ya que se trata de pacientes de muy alto riesgo y por tanto la gran mayoría derivados para seguimiento hospitalario, por otra parte, la prescripción de Romosozumab no es accesible en Atención Primaria.

12. CONCLUSIONES

1. La Teriparatida y el Romosozumab se usan en pacientes de muy alto riesgo de fracturas coincidiendo con lo recomendado por las guías clínicas.
2. El perfil del paciente con Romosozumab es una mujer de 68 años, con múltiples fracturas vertebrales y varios factores de riesgo óseos principalmente menopausia precoz y baja actividad física y un diagnóstico previo de osteoporosis.
3. El perfil del paciente con Teriparatida es una mujer de 71 años, con múltiples fracturas vertebrales y varios factores de riesgo óseos principalmente menopausia precoz y baja actividad física y un diagnóstico previo de osteoporosis.
4. Los sujetos con Romosozumab presentan más fracturas de cadera previas que los tratados con Teriparatida.
5. Los pacientes tratados con Romosozumab presentan un nivel adecuado de vitamina D y PTH, mientras que los de Teriparatida el valor de vitamina D está por debajo del recomendado por lo que es interesante incidir en la necesidad de conseguir valores adecuados de vitamina D en estos pacientes con alto riesgo de fractura.
6. El internista y el reumatólogo son los que principalmente diagnostican y siguen a los pacientes con un osteoformador pautado.

13. BIBLIOGRAFÍA

[1] Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 12(1):43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425085/>

[2] Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34154042; PMCID: PMC8258325.

[3] Li, H., Xiao, Z., Quarles, L. D., & Li, W. (1970). Osteoporosis: Mechanism, molecular target and current status on drug development. Retrieved from <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2021/00000028/00000008/art00003>

[4] Rinaldo Florencio-Silva, Gisela Rodrigues da Silva Sasso, Estela Sasso-Cerri, Manuel Jesus Simões, Paulo Sérgio Cerri, "Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells", *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 421746, 17 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>

[5] Hermoso de Mendoza, M.T. (2003). Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26(Supl. 3), 29-52.

[6] Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):240-313. doi: 10.1210/endrev/bnab028. PMID: 34476488.

[7] Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251.

[8] Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III; 2010. <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/5311>

[9] <https://www.segg.es/media/descargas/Osteoporosis-en-Espa%C3%B1a.Feb.2022.pdf>

[10] (N.d.-a). Retrieved from <https://www.scsalud.es/documents/2162705/2163013/OSTEOPOROSIS.+Abordaje+desde+A.P.-v2.pdf/6f1c184d-b1b7-e2dc-0ece-85a302c1342a?t=1567599114072>

[11] Riancho, JA, Peris, P, González-Macías, J, & Pérez-Castrillón, JL. (2022). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 14(1), 13-33. Epub 22 de agosto de 2022. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2022000100003>

[12] Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J*. 2021 Apr;62(4):159-166. doi: 10.11622/smedj.2021036. PMID: 33948669; PMCID: PMC8801823.

[13] Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24577348; PMCID: PMC3988515.

[14] Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus.* 2022 Sep 20;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367. PMID: 36299953; PMCID: PMC9586717.

[15] Palomo T, Muszkat P, Weiler FG, Dreyer P, Brandão CMA, Silva BC. Update on trabecular bone score. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):694-706. doi: 10.20945/2359-3997000000559. PMID: 36382759; PMCID: PMC10118821.

[16] NOGG

[17] LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2022 Jul 28;: PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.

[18] Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):898-907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28689769; PMCID: PMC5798872.

[19] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24176761; PMCID: PMC4187361.

[20] Przedlacki J. Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol.* 2011 Jan-Feb;62(1):65-72. PMID: 21365582.

[21] powe romo

[22] (N.d.-a). Retrieved from <https://www.scsalud.es/documents/2162705/2163013/OSTEOPOROSIS.+Abordaje+desde+A.P.-v2.pdf/6f1c184d-b1b7-e2dc-0ece-85a302c1342a?t=1567599114072>

[23] https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/353B87F6-22F2-48BB-BD79A1E4467E1EF0/484376/FET2023_2.pdf