



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO ACTUAL DE LA
OSTEOPOROSIS

Autor: Marta Manzanares Gutiérrez

DNI: 11863831V

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: Juan Domingo Sánchez Cebrián

Índice

1. RESUMEN.....	- 3 -
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Concepto de osteoporosis	- 3 -
2.2 Fisiología y regulación ósea	- 3-6 -
3. OBJETIVOS	- 6 -
4. METODOLOGÍA	- 6,7 -
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 Factores que contribuyen al desarrollo	- 7,8 -
5.2 Diagnóstico	- 8-11 -
5.3 Tratamiento	- 11-18 -
5.4 Impacto económico y social	- 18,19 -
6. CONCLUSIÓN	- 19 -
7. BIBLIOGRAFÍA	- 20,21 -

1. RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a los huesos disminuyendo su calidad y su cantidad que pasa desapercibida hasta que se produce una fractura. Por ello su diagnóstico va enfocado a la detección del riesgo de fracturas y la medición de la densidad de masa ósea. Para completar el diagnóstico suele utilizarse la inclusión de los factores de riesgo que son las causas principales por las que se desarrolla la osteoporosis. Algunos de ellos no se pueden modificar y otros son modificables por lo que se intenta actuar sobre estos últimos para tratar de evitar el riesgo de padecer esta patología. El tratamiento de esta enfermedad es muy amplio, podemos encontrar fármacos que actúan disminuyendo la resorción del hueso como los bifosfonatos, moduladores selectivos de estrógenos, terapia de remplazamiento hormonal, calcitonina y denosumab; otros que actúan aumentando la formación ósea como teriparatida; de acción dual ejerciendo estas dos funciones como el ranelato de estroncio; y otros que están en desarrollo. Por último, es una enfermedad que afecta a nivel económico y social ya que supone un gran gasto económico y limitaciones en la calidad de vida lo que conlleva otras enfermedades y cuidados especiales.

PALABRAS CLAVES: Osteoporosis, remodelado, osteoblastos, osteocitos, fractura, prevención, tratamiento, bifosfonatos, estrógenos, teriparatida, calcitonina, denosumab, ranelato de estroncio.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Concepto de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad definida por el National Institute of Health (NIH) como *“una enfermedad generalmente del sistema esquelético caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que compromete la resistencia ósea y condiciona como consecuencia una mayor fragilidad y una mayor susceptibilidad a la fractura”*.¹

Es una enfermedad considerada asintomática ya que no podemos sentir como los huesos se van debilitando, únicamente sospechar su presencia cuando haya dolor o una reducción en la estatura que puede producirse porque se pierda hueso o porque éstos se vayan curvando. El detonante que suele revelar la presencia de la osteoporosis son las fracturas, las más frecuentes son las de cadera, columna vertebral y muñeca.^{1,2}

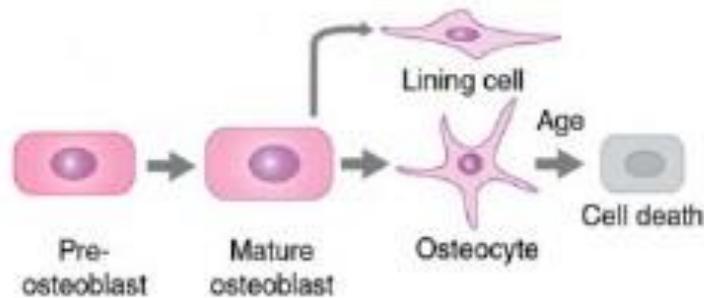
2.2 Fisiología y regulación ósea

La fisiología y regulación del hueso son imprescindibles para comprender por qué se produce la osteoporosis.

Los huesos están constituidos por tejido vivo y dinámico que se encuentran sometidos a dos procesos: el **modelado óseo** que consiste en los cambios que se producen en el hueso en cuanto a forma y tamaño que suelen producirse en la etapa de crecimiento y el **remodelado óseo**, que es un proceso en el cual los tejidos viejos son destruidos y remplazados por tejidos nuevos, este proceso ocurre a lo largo de la vida en diferentes etapas.^{3,4,5}

El **remodelado óseo** se produce en las llamadas Unidades Básicas Multicelulares (en inglés BMU), que son las unidades básicas multicelulares del remodelado, que tras su activación se consigue la renovación de nuestros huesos, ya que en ellas se encuentran todas las células responsables del proceso de formación y reabsorción ósea, es decir, pre-osteoclastos, osteoclastos, pre-osteoblastos, osteoblastos, osteocitos y células limitantes.^{3,4,5}

La primera fase del proceso de remodelación es la *fase quiescente o de reposo*, en esta etapa aún no ha comenzado el remodelado, y el hueso se encuentra revestido por una matriz no mineralizada denominada membrana endóstica, cubierta a su vez por una capa de células planas, que son osteoblastos maduros alargados, conocidos con el nombre de **lining cells** o células limitantes⁶ (ver esquema 1⁷).



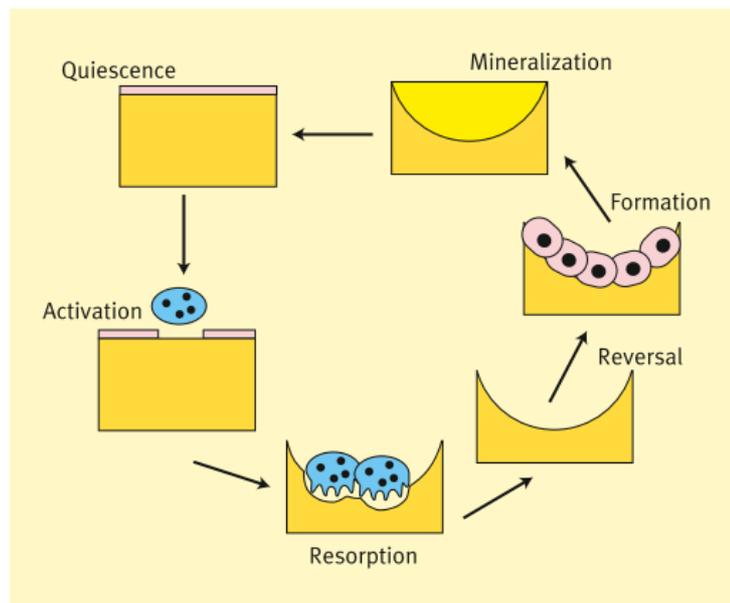
La segunda fase es la de *activación* la cuál determina el comienzo del remodelado óseo debido a diferentes estímulos hormonales, microfracturas u otros factores que actúan sobre las **lining cells** provocando su contracción. Al contraerse, la membrana endóstica queda al descubierto siendo digerida por las colagenasas, y a su vez se va a producir la liberación por parte de estas células del ligando del receptor activador del factor nuclear kB (en inglés RANKL), que tras interaccionar con el receptor activador del factor nuclear kB (en inglés RANK) de los pre-osteoclastos permitirá la diferenciación y maduración de los osteoclastos, comenzando así la siguiente fase.^{5,8}

La tercera fase es la *resorción o reabsorción* llevada a cabo por los osteoclastos, que son las células encargadas de la destrucción del hueso, proceso que realizan en dos etapas:

- a) El primer paso es la solubilización de la matriz mineral mediante protones (H^+) expulsados hacia el hueso consiguiendo que el medio se acidifique.
- b) El segundo paso es la digestión de la matriz orgánica liberando factores de crecimiento y originando cavidades en el hueso que posteriormente serán rellenadas. Estas cavidades son conocidas como lagunas de Howship cuando se producen en el hueso trabecular, mientras que en el hueso cortical se denominan como penetrante.^{5,8}

Después encontramos la *fase de reversión*, que es el período de tiempo que encontramos entre el final de la reabsorción y el inicio de la siguiente fase que es la de *formación*. El comienzo de esta fase viene determinado por los factores de crecimiento liberados en la etapa de reabsorción, ya que provocan que los pre-osteoblastos proliferen y se agrupen en las cavidades formadas. De este modo los pre-osteoblastos empiezan a sintetizar las proteínas morfogenéticas del hueso (en inglés BMPs), que permiten la diferenciación a los osteoblastos, que serán los responsables de la formación del hueso, ya que sintetizan la sustancia osteoide para rellenar las cavidades formadas anteriormente.^{5,8}

A los 30 días aproximadamente comenzará la *fase de mineralización* en la cual se rellenará por completo la cavidad, proceso que durará en torno a 130 días en el hueso cortical o compacto como en el caso del fémur y cráneo; y 90 días en el hueso trabecular o esponjoso como ocurre en la columna vertebral, muñeca, omoplatos, etc. Tras esta fase, el hueso será revestido con *lining cells* volviendo así a la fase quiescente, hasta que se produzca la fase de activación iniciando de nuevo un ciclo.⁵



Esquema 2: Ciclo de remodelado óseo.⁹

Las alteraciones que se producen en el proceso de remodelado son las responsables de algunas de las enfermedades óseas. En el caso de la osteoporosis el proceso de remodelado óseo se ve alterado de forma que la resorción supera la formación del hueso, provocando como decíamos anteriormente la pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea, mientras que si el desacoplamiento fuese al contrario se denominaría osteoesclerosis.⁸

También es muy importante conocer los mecanismos de regulación del remodelado óseo, los cuáles vamos a dividir en dos grandes grupos que son: los **factores mecánicos**, entre los cuales encontramos el ejercicio, fuerza de la gravedad, peso del individuo, etc y los **no mecánicos**, entre los que destacamos los factores hormonales y los factores locales.

Dentro de los **no mecánicos**, las hormonas más destacables en este proceso son la paratormona (PTH), la vitamina D, más conocida con el nombre de su forma activa que es calcitriol (destacadas ambas por su acción hipercalcemiente), la calcitonina que por el contrario tiene efecto hipocalcemiente y las hormonas sexuales; y consideramos como factores locales a las citoquinas, factores de crecimiento, que son sustancias que se producen en el organismo y que afectan al remodelado óseo. Pueden provocar tres efectos diferentes:

- Estimulación de la formación ósea, como ocurre con los factores de crecimiento IGF-I y II, TGF-B, BMP;
- Inhibición de la resorción ósea, como ocurre con la IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- γ ;

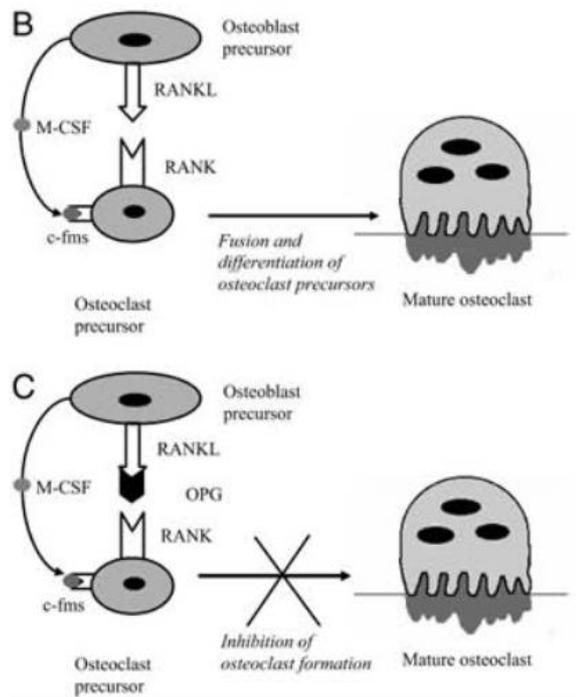
- O, estimulación de la resorción ósea, efecto que son capaces de producir las interleucinas IL-1, IL-3 IL-6, IL-11, el factor estimulante de colonias de macrófagos(M-CSF).^{3,4,5}

Por último, hay que destacar dentro de los mecanismos de regulación el sistema RANK-RANKL-OPG. El fundamento está basado en la interacción entre los elementos que constituyen las BMUs, que como ya dijimos anteriormente eran las responsables de controlar el remodelado óseo mediante los procesos de formación y resorción ósea. En este sistema está implicado: RANKL, que se encuentra en osteoclastos y pre-osteoclastos. RANK que es su receptor natural expresado en osteoblastos y pre-osteoblastos y la osteoprotegerina (OPG), que es una proteína secretada por los osteoblastos y pre-osteoblastos que actúa inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos.^{3,4,10}

La diferenciación de pre-osteoclastos a osteoclastos se produce cuando el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) es secretado por los osteoblastos y a su vez el ligando RANKL interacciona con su receptor RANK, dando lugar a la resorción del hueso (apartado B de la imagen).

Sin embargo, cuando la osteoprotegerina (OPG) es secretada actúa como receptor compitiendo por el ligando RANKL evitando la interacción RANKL con RANK, impidiendo la diferenciación a osteoclastos lo que conlleva la inhibición de la resorción ósea (apartado C de la imagen).

Este sistema de regulación es susceptible de ser la diana sobre la que actúan diferentes factores de crecimiento y citoquinas promoviendo la formación o resorción del hueso, y a su vez el fundamento de algún tratamiento farmacológico de la enfermedad.^{3,4,10}



Esquema 3: Sistema de regulación RANK-RANKL-OPG.¹¹

3. OBJETIVOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer en que consiste la osteoporosis así como los factores que contribuyen a su desarrollo, algunas de las técnicas existentes para su detección y como afecta esta enfermedad a nivel social. Además, otro de los objetivos es informar acerca de los tratamientos disponibles actualmente englobando los no farmacológicos y los farmacológicos que diferenciamos en tres grandes grupos en función del mecanismo de acción de estos fármacos a nivel del hueso. Por último, revisar aquellos fármacos que se encuentran actualmente en fase de desarrollo.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión actualizada del material científico publicado sobre la osteoporosis y su tratamiento farmacológico actual. Principalmente se ha accedido al material

a través de la PubMed Central (PMC), que es una fuente de información secundaria en la que encontramos agrupados revistas y artículos pertenecientes a la “U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)”. A su vez hemos obtenido información de al consultar páginas de reumatología como es el caso de la American College of Rheumatology y la Sociedad Española de Reumatología (SER), y más concretamente en páginas web relacionadas con la osteoporosis como la Fundación Nacional de Osteoporosis (en inglés NOF). Otra fuente de información han sido los libros consultados en la Biblioteca Nacional de Madrid, concretamente los más actualizados situados entre el año 2016 y 2018. Por último, es muy importante en la investigación del tratamiento la lectura de las fichas técnicas de los medicamentos extraídas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA).

Tras la lectura de páginas, artículos, revistas y libros se redactó la siguiente revisión bibliográfica en base a los objetivos planteados inicialmente.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Factores que contribuyen al desarrollo de la osteoporosis

Existen diferentes factores de riesgo que contribuyen a que se produzca la osteoporosis, en concreto los vamos a diferenciar en dos grandes grupos:

- Factores no modificables
- Factores modificables

El primer grupo son los factores no modificables que son aquellos sobre los que no podemos actuar como puede ser la **edad**. La edad avanzada supone la pérdida de masa ósea, lo que conlleva un mayor riesgo de fractura y osteoporosis. Esta pérdida de masa ósea se produce por un desequilibrio en los procesos de formación y resorción ósea ya que durante la infancia y adolescencia la formación supera la resorción alcanzando a los 25 años el pico máximo de masa ósea. Sin embargo, a partir de los 40 años la resorción empieza a superar la formación ósea dando lugar a esta pérdida progresiva de masa ósea, en concreto, se estima que se pierde un 0,3-0,5% al año. A su vez la edad también conlleva el desarrollo de otros factores de riesgo como la menopausia, defectos en la absorción, nutrición, sedentarismo, etc.¹²

Además, las **mujeres** tienen mayor riesgo de sufrir osteoporosis debido a que en ellas el pico máximo de masa ósea se alcanza de manera más temprana, y por la disminución de estrógenos que éstas sufren durante la menopausia.

Los estrógenos son hormonas que actúan sobre los receptores estrogénicos y a su vez sobre diferentes elementos implicados en el sistema de regulación ósea, por ejemplo, inhibiendo la síntesis de interleucinas o factores de crecimiento implicados en la diferenciación de pre-osteoclastos a osteoclastos o estimulando la producción de OPG impidiendo la diferenciación a osteoclastos y con ello la resorción. Además, los niveles de estrógenos determinan la apoptosis de los osteoclastos, de forma que cuando los niveles son reducidos los osteoclastos viven más tiempo y se produce un incremento en la resorción. Por lo tanto, el déficit de hormonas sexuales contribuye a que se produzca un balance negativo entre los procesos de formación y resorción del hueso dando lugar a osteoporosis, en concreto podemos decir que la menopausia es la causa principal de que las mujeres padezcan esta enfermedad.^{12,13,14}

Del mismo modo que las mujeres alcanzan el pico máximo de masa ósea antes que los hombres sucede según la **raza** de los individuos. En este caso encontramos como los individuos de raza negra, después los asiáticos y por último los de raza blanca alcanzan más

rápido el pico máximo de masa ósea respectivamente, determinando así el riesgo a la fractura y con ellos a sufrir osteoporosis.¹⁵

Por último, dentro de los factores no modificables encontramos los **antecedentes familiares**, con mayor importancia cuando hablamos de antecedentes que sufrieron fracturas de cadera y los **antecedentes personales**, es decir, cualquier fractura sufrida por el propio individuo tras alcanzar aproximadamente los 45 años.^{2,14}

En el segundo grupo encontramos los factores modificables que son aquellos sobre los que si podemos actuar intentando prevenir el riesgo de fracturas y de padecer la enfermedad. Por ejemplo, encontramos como factor de riesgo modificable los valores de **IMC (índice de masa corporal) inferiores a 19 kg/m² o desórdenes alimenticios** como anorexia y bulimia ya que provocan muchas variaciones en el metabolismo normal de ese individuo. Al disminuir la alimentación el peso corporal se reduce por lo que es difícil alcanzar el pico máximo de masa ósea, además se producen alteraciones en las hormonas del organismo como la disminución de estrógenos y de testosterona y el aumento de cortisol debido a la necesidad de generar fuentes de energía. El cortisol actuará a nivel óseo inhibiendo la liberación de factores de crecimiento y hormonas implicadas en el proceso de formación ósea suprimiendo la proliferación y activación de los osteoblastos y favoreciendo su apoptosis, además reduce la absorción de calcio a nivel intestinal y favorece su excreción renal debilitando los huesos e incrementando la pérdida de masa ósea.^{1,15}

Otro factor sería **el déficit es de calcio y vitamina D**, ya que **el calcio** es un elemento esencial en la dieta cuya deficiencia condiciona a nuestro organismo a utilizar las reservas de calcio del esqueleto, debilitando el hueso e inhibiendo el proceso de formación ósea, lo que conlleva la pérdida de masa ósea. No sólo es importante cubrir las ingestas recomendadas, ya que hay diferentes situaciones en las que los niveles de calcio en el organismo se ven alterados. Esto ocurre por ejemplo con dietas ricas en sodio o proteínas que provocan el aumento de la excreción renal de calcio; o en individuos intolerantes a la lactosa ya que no son capaces de descomponer la lactosa, obteniendo cantidades insuficientes de calcio en el organismo.

A su vez para poder obtener la cantidad necesaria de calcio es imprescindible disponer de **vitamina D** que se transforma en su forma más activa llamada calcitriol, responsable de la absorción del calcio de los alimentos. Para garantizar los niveles recomendados de vitamina D podemos emplear una dieta rica en vitamina D, y si fuese necesario suplementos vitamínicos o bien mediante la exposición de la piel al sol.^{1,14,15}

También podemos hablar de factores como el **alcohol** que altera los efectos de las vitaminas y hormonas en el metabolismo óseo y que en grandes cantidades favorece el riesgo de sufrir caídas, del **tabaco** y del **sedentarismo** que a su vez provocan la pérdida de masa ósea.

Por último, tenemos los **tratamientos farmacológicos** de uso crónico que favorecen la pérdida de masa ósea como los anticonvulsivantes, tiroxina, heparina, y principalmente los glucocorticoides; y las **enfermedades** que puedan ser la causa del desarrollo de osteoporosis secundarias como es el caso de las enfermedades inflamatorias crónicas y las endocrinas.^{2,14,15}

5.2 Diagnóstico

La osteoporosis es una enfermedad que requiere un enfoque multidisciplinar ya que para su diagnóstico se emplean pruebas de imagen, pruebas bioquímicas analizando los diferentes parámetros del metabolismo mineral y del remodelado ósea, pruebas genéticas e información clínica.

Primeramente, se revisa la historia clínica del paciente recogiendo así información de antecedentes familiares y personales, también se realiza la exploración física haciendo hincapié en parámetros como el peso, el IMC, la talla, el equilibrio y la fuerza muscular; con todo esto el objetivo es ir localizando los posibles factores de riesgo más comunes de la osteoporosis.

El principal objetivo de diagnosticar la osteoporosis de manera temprana es evitar la aparición de las fracturas ya que es una enfermedad asintomática, por lo que en aquellos pacientes que se han identificado como pacientes con riesgo se realizan pruebas de imagen. Dentro de las pruebas de imagen para estudiar la masa ósea la idónea sería la **biopsia** ya que permitiría estudiar la calidad del hueso, sin embargo, es una técnica que no se utiliza ya que es cruenta y dolorosa, otra de las pruebas de imagen es la **radiografía** aunque presenta como limitación que no es útil para el diagnóstico de la osteoporosis a no ser que la pérdida de masa ósea sea mayor del 30%, pero si es útil como técnica orientativa, por lo que la prueba de imagen que utilizamos es la **densitometría de masa ósea (DMO)**.¹⁵

La densitometría ósea es una técnica empleada para calcular la cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso obteniendo así los gramos de masa ósea por unidad de superficie (cm²). La densidad de masa ósea (DMO) puede calcularse mediante numerosas pruebas diagnósticas y en diferentes localizaciones, aunque la más empleada es la **absorciometría de rayos x de energía doble o dual energy X-ray absorptiometry (DXA o DEXA)**.^{15,16,17}

La DXA es una técnica utilizada para calcular la DMO en la columna lumbar y en el fémur proximal lo que engloba el cuello del fémur y la cadera total. No existen unos criterios concretos con respecto a quien realizar esta prueba, sin embargo, se recomienda realizar en el caso de mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70 años, personas de menor edad que presenten factores de riesgo de los mencionados anteriormente, personas que presenten fracturas producidas por fragilidad, población con enfermedades o fármacos que contribuyan a la disminución de la masa ósea y en aquellos que presenten un FRAX mayor del 5 %.^{16,17}

En 1994, la OMS estableció unos criterios diagnósticos para poder diagnosticar la osteoporosis en función de los resultados de esta prueba de manera que:

- Si la DMO es superior a -1 de Desviación Estándar (DE) en la escala T se considera un valor normal.
- Si la DMO se encuentra entre los valores -1 y -2,5 de DE se considera osteopenia.
- Si la DMO es inferior a -2,5 de DE se considera osteoporosis.
- Si la DMO es inferior a -2,5 de DE y además presenta fracturas óseas se considera osteoporosis grave.

Estos valores están expresados en DE en la escala T lo que significa el número de desviaciones estándar en que la medición de la DMO difiere con respecto a una persona sana de aproximadamente 30 años del mismo sexo y raza, además existe otra escala que es la escala Z en la cual se compara con una persona de la misma edad, sexo y raza.^{15,16,17}

Sin embargo estos parámetros tienen una serie de inconvenientes, uno de ellos es que estos criterios fueron creados por la OMS para medir la DMO en mujeres postmenopáusicas de raza blanca mediante la técnica DXA exclusivamente para ser aplicados en columna y cadera, otro inconveniente es que realmente con ésta técnica se mide la cantidad de densidad de masa ósea pero no es útil para observar la microarquitectura del hueso por lo que al no medir la calidad ósea no podemos diferenciar bien si se trata de osteoporosis o de un reblandecimiento de los huesos conocido con el término de osteomalacia, de manera que se pueden producir falsos

positivos. Otro de los inconvenientes de estos parámetros es que no siempre hay que alcanzar el valor de -2,5 de DE establecido como osteoporosis para sufrir fracturas ya que muchas se producen sin llegar a alcanzar estos valores.¹⁵

Por lo tanto, esta técnica es útil para prevención de casos de osteoporosis, para su diagnóstico, valorar tratamientos y como monitorización de pacientes, sin embargo, no es adecuado establecer una valoración final únicamente con la DMO, por ello se fomentó el uso de otras herramientas que incluyese los factores de riesgo. En 2008, la OMS presentó la herramienta **Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)** para calcular el riesgo de sufrir fracturas mayores y de cadera en 10 años en hombres y mujeres de 40 a 90 años de edad teniendo en cuenta diversos factores como sexo, peso, estatura, además de preguntar si fumaba, si bebía más de 3 dosis al día de alcohol, si había sufrido fracturas previas, si tenía antecedentes familiares de fractura de cadera, si estaba en tratamiento con glucocorticoides, si presentaba artritis reumatoide, osteoporosis secundaria y además también permitía introducir los datos de la DMO de cuello femoral.

Este índice de riesgo lo podemos calcular accediendo a la página web <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>, donde únicamente hay que rellenar un cuestionario en base a los factores de riesgo que hemos mencionado anteriormente.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

Tras calcular este índice consideraremos como riesgo elevado de sufrir fracturas mayores osteoporóticas a aquellos individuos que presenten un FRAX mayor al 10 % cuando no se incluye la DMO, o mayor al 7,5% si se introduce la DMO, y riesgo elevado de sufrir fracturas de cadera cuando el FRAX sea superior al 3%, en todos estos casos se empieza a valorar que tratamiento se debe implantar.¹⁷

A su vez FRAX es una herramienta que también presenta diversos inconvenientes, por ejemplo no permite graduar la respuesta, es decir, únicamente permite introducir si se da el factor de riesgo pero no ajustar la dosis, esto ocurre en el caso del alcohol, tabaco y del tratamiento con glucocorticoides, además tampoco permite valorar el número ni la gravedad de las fracturas previas, otra de las limitaciones es la ausencia de otros factores clínicos como son los niveles de vitamina D, la actividad física, las caídas, etc. Además, para calcular el riesgo nos permite introducir el valor de DMO en el programa lo cual contribuye a que la predicción sea más fiable y exacta, sin embargo, sólo permite introducir la DMO del cuello del fémur. Por lo tanto, como vemos con estos inconvenientes concluimos que es una herramienta que subestima el riesgo de fractura.^{15,16,17,18}

Posteriormente se desarrolló otro programa para poder estimar el riesgo de fractura a 10 años incluyendo más factores de riesgo y otros datos no utilizados en FRAX, esta herramienta se llama QFracture, sin embargo, está realizada a partir de una cohorte británica y no existen datos de que sea fiable ni útil la aplicación fuera de la población británica.^{15,16}

A pesar de que actualmente DEXA es la técnica empleada se están desarrollando otras herramientas como **Trabecular Bone Score (TBS)** que es una herramienta informática permite valorar la calidad del hueso en conjunto con la medición de densidad de masa ósea de columna lumbar, de manera que cuando obtenemos un valor alto de TBS indica que la microarquitectura ósea es densa, es decir, que está bien conectada con pequeños espacios entre las trabéculas, por lo contrario cuando los valores son bajos determina que es incompleta y está mal conectada encontrando espacios amplios entre las trabéculas. Además, es una herramienta que también podemos incluir en la herramienta FRAX aumentando así la posibilidad de predecir fracturas.^{15,17,18}

5.3 Tratamiento

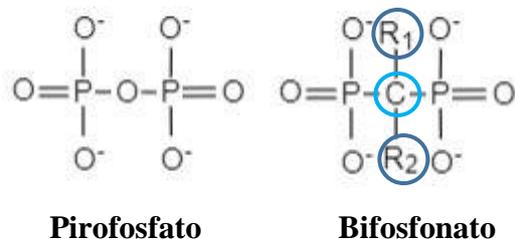
El tratamiento de la osteoporosis está dividido en dos grandes grupos el tratamiento no farmacológico y el farmacológico. El objetivo principal del tratamiento no farmacológico es el mantenimiento de la masa ósea en unos niveles adecuados evitando el riesgo de sufrir osteoporosis, para ello se propone a toda la población una serie de medidas preventivas como son el ejercicio físico, nutrición adecuada con aporte suficiente de vitamina D (800-1000 UI) y calcio (1000-1200 mg), prevención y medidas de soporte para evitar las caídas; y evitar el consumo de alcohol y tabaco; actuando de este modo se lograría disminuir los factores de riesgo modificables y con ello los casos de osteoporosis.

Por otro lado, encontramos el tratamiento farmacológico de la enfermedad destinado a mejorar la calidad de vida de los individuos que padecen osteoporosis y a intentar disminuir el riesgo de sufrir nuevas fracturas, donde vamos a encontrar varios fármacos que a su vez dividimos en función del efecto que producen en el hueso.

El primer grupo de fármacos son los antirresortivos cuya función es disminuir o impedir que se produzca la resorción ósea del hueso intentando, equilibrar el balance entre formación y resorción ósea. La mayoría de los tratamientos utilizados en la osteoporosis se encuentran en este grupo: bifosfonatos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), terapia de remplazamiento hormonal, calcitonina y denosumab.

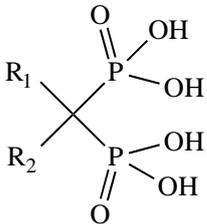
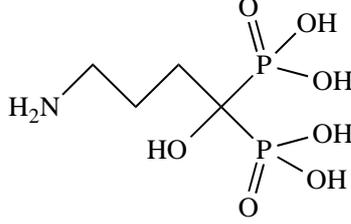
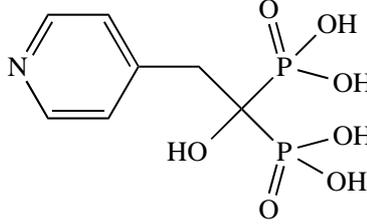
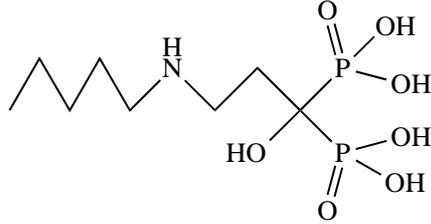
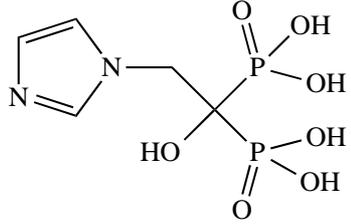
a) Bifosfonatos:

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos, la diferencia con respecto a ellos es que, en vez de tener un átomo central de oxígeno, presentan uno de carbono que les proporciona resistencia a la hidrólisis enzimática digestiva; además este átomo de carbono puede presentar dos cadenas de estructura variable.



Los bifosfonatos van a actuar sobre el hueso al unirse a los iones Ca^{2+} de la hidroxiapatita mediante las dos valencias negativas que quedan en los oxígenos de los fosfatos tras disociarse, a su vez la cadena R_1 también contribuye a la afinidad con la que éstos se unen a la hidroxiapatita, ya que por ejemplo, en todos los bifosfonatos a excepción del clodronato

encontramos en esta cadena un grupo hidroxilo, con lo que se consigue un tercer punto de unión a la hidroxiapatita, aumentando así la afinidad. Sin embargo, la cadena lateral R₂ determina la potencia, que se ve aumentada en aquellos que presenten un nitrógeno, ya que es capaz de formar otro enlace con un oxígeno de la hidroxiapatita. Este nitrógeno podemos encontrarlo formando parte de una cadena hidrocarbonada como ocurre en el alendronato, pamidronato o ibandronato; o incluido en un anillo heterocíclico, aportando mayor estabilidad a la estructura como ocurre en el risedronato o zoledronato.^{19,20}

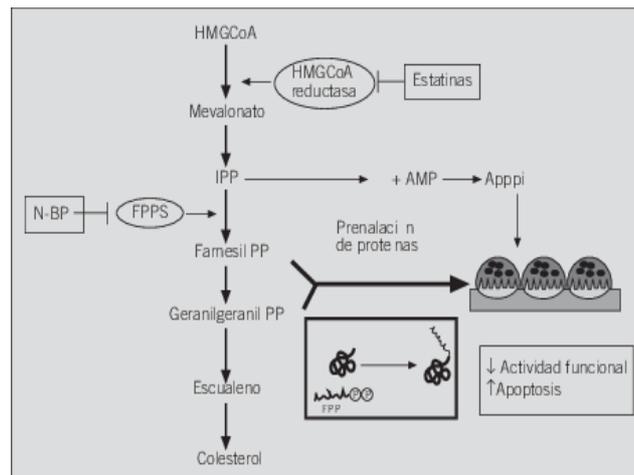
BIFOSFONATOS SIMPLES	BIFOSFONATOS NITROGENADOS	
 <p data-bbox="199 1030 518 1086">R₁ = CH₃ y R₂ = OH; Etidronato R₁ = Cl y R₂ = Cl; Clodronato</p>	<p data-bbox="566 663 805 694">ALENDRONATO</p> 	<p data-bbox="1029 663 1252 694">RISEDRONATO</p> 
<p data-bbox="566 947 805 978">IBANDRONATO</p> 	<p data-bbox="1029 947 1284 978">ZOLENDRONATO</p> 	

Una vez que ya se han unido a la hidroxiapatita, quedan depositados en zonas de resorción ósea hasta que los osteoclastos empiezan a actuar sobre esa zona. El proceso de metabolización se realizará de manera diferente dependiendo de si se trata de un bifosfonato nitrogenado o no nitrogenado:

En el caso de los bifosfonatos no nitrogenados como etidronato, clodronato y tiludronato se metabolizan de forma intracelular por parte de los osteoclastos dando lugar a un análogo citotóxico del ATP que se acumula en el osteoclasto produciendo su apoptosis, y con ello la inhibición de la resorción ósea. Además, al tratarse de un análogo citotóxico va a producir la inhibición de enzimas que son dependientes de ATP como es el caso de la adenina nucleótido translocasa, iniciando el proceso de activación de las caspasas que conlleva la muerte celular por apoptosis.^{19,20,21}

Mientras que los bifosfonatos nitrogenados como alendronato, risedronato, zoledronato, pamidronato e ibandronato no son metabolizados dentro de la célula, sino que inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPPS), lo que conlleva la interrupción de la síntesis de los compuestos farnesil difosfato (FPPS), geranyl geranyl difosfato (GGPP), escualeno y del producto final que es el colesterol.^{19,20,21}

Los compuestos FPPS y GGPP son dos intermediarios esenciales de esta ruta del mevalonato ya que son esenciales en el proceso de prenilación de proteínas, proceso que consiste en transferir los grupos lipídicos isoprenoides de estos compuestos al extremo carboxilado de las proteínas GTPasas. “Esta modificación lipídica que producen es fundamental para la localización correcta de las proteínas en la membrana celular, donde desempeñan un importante papel en la actividad funcional y la supervivencia de los osteoclastos.”²⁰ Así mismo, al inhibir la enzima FPPS, también se produce el acúmulo de algunos de los precursores de esta vía, como es el isopentenil pirofosfato (IPP) que junto al AMP formará un metabolito denominado Apppi que actuará del mismo modo que los bifosfonatos simples.²⁰



Esquema 4: Ruta del mevalonato²⁰

Los principales efectos adversos de los bifosfonatos son la osteonecrosis mandibular, aparición de fracturas atípicas de fémur e intolerancia digestiva en forma de esofagitis y úlcera de esófago. Además, los bifosfonatos son fármacos que presentan una baja biodisponibilidad vía oral, por lo que se recomienda tomarlos por la mañana tras el ayuno nocturno, unos 30 o 60 minutos antes de la primera comida únicamente con un vaso de agua ya que sino la disponibilidad disminuye.²²

b) **Moduladores selectivos de receptores de estrógenos:**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) son compuestos no esteroideos que se unen a estos receptores y afectan de forma diferente a la transcripción génica según el tejido en el que actúen. En caso de tratarse de un agonista estrogénico se une al receptor y recluta proteínas coactivadoras permitiendo que el receptor transmita su información al aparato transcripcional induciendo la síntesis de proteínas; mientras que, si el receptor estrogénico es ocupado por un antagonista, se reclutan proteínas correpresoras que reprimen la transcripción inhibiendo la síntesis de proteínas.^{23,24}

Actualmente en el mercado solo se dispone de dos SERM que estén indicados en la osteoporosis que son el raloxifeno y el bazedoxifeno cuyos efectos adversos más comunes son sofocos, calambres en las piernas, síndrome gripal, edema periférico y el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda.²²

El raloxifeno es un SERM considerado de segunda generación que se une con gran afinidad a receptores estrogénicos alfa y beta actuando como agonista estrogénico sobre el hueso y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol reduciendo los niveles de LDL y de

colesterol total; y como antagonista estrogénico sobre la mama; mientras que el bazedoxifeno es un SERM de tercera generación que actúa como agonista a nivel del hueso y antagonista a nivel del útero y mama.^{22,23,24}

c) **Terapia de reemplazamiento hormonal:**

Durante la menopausia, los niveles de estrógenos en el organismo disminuyen provocando variaciones en el remodelado óseo ya que la resorción supera la formación ósea. Como tratamiento se dispone de la terapia de reemplazamiento hormonal, utilizada como suplemento para el organismo cuando el ovario no es capaz de producir la cantidad necesaria de hormonas, logrando disminuir los niveles elevados de resorción ósea hasta los existentes antes de la menopausia.²⁵

Existen dos tipos diferentes de terapias de reemplazamiento hormonal: la monoterapia y la terapia combinada que se utilizan en situaciones diferentes según las condiciones del paciente:

La **monoterapia** es aquella en la que únicamente se administran estrógenos, y su uso está restringido a aquellas mujeres a las que se les haya extirpado el útero, ya que los estrógenos pueden provocar una hiperactivación del endometrio uterino en aquellas que aún lo tengan. Mientras que la **terapia combinada** está basada en el tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos, y es utilizada en aquellas mujeres que todavía tienen su útero ya que si empleásemos la monoterapia veríamos un aumento de riesgo de sufrir cáncer de endometrio. Las células del endometrio se expulsan desde la menstruación hasta la llegada de la menopausia, cuando estas células dejan de expulsarse, los estrógenos, que espesan el revestimiento del útero, podrían causar un cáncer debido a un crecimiento excesivo de las células del útero. Sin embargo, gracias a la combinación con progestágenos el riesgo de padecer cáncer endometrial disminuye ya que hace que el endometrio se vuelva más fino.²⁵

Los efectos adversos o riesgos que pueden producirse tras la terapia combinada siempre son superiores a los que ocurren en la terapia con estrógenos, los más habituales son hemorragias vaginales, dolor en la mama, trastornos gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal, y aumento del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosas profunda e ictus.

d) **Calcitonina:**

La calcitonina es una hormona polipeptídica que podemos obtener de manera endógena en las células C de la glándula tiroides o sintéticamente obteniendo preparados de calcitonina humana, de anguila conocida también como elcatonina y la de salmón, esta última es la que está comercializada y al ser incluso más afín que la humana por sus propios receptores es más potente.¹⁵

La secreción de calcitonina viene determinada por la concentración de calcio en el plasma. Cuando las concentraciones de calcio son bajas su síntesis y liberación se reduce, por el contrario, cuando son altas la calcitonina es sintetizada y liberada, disminuyendo los niveles plasmáticos de calcio, favoreciendo su excreción renal y actuando sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea. Además, la calcitonina tiene cierto efecto analgésico, aunque se desconoce su mecanismo se cree que se produce al unirse a receptores cerebrales incrementando los niveles de β -endorfinas o al actuar sobre las prostaglandinas E2 inhibiendo su síntesis.^{15,22}

Este tratamiento se administra sólo en el caso de fracturas osteoporóticas recientes y durante el menor tiempo posible, en concreto su duración máxima de 4 semanas ya que está asociado a un aumento de riesgo de padecer cáncer, además es capaz de generar trastornos tanto

gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, como vasculares provocando el enrojecimiento de la cara y de las manos.²²

e) **Denosumab**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano dirigido al ligando RANKL. Su mecanismo de acción es similar al de la osteoprotegerina (OPG) sobre este sistema de regulación. Denosumab se va a unir a RANKL con mayor afinidad que OPG y que el propio ligando RANK, impidiendo que el ligando se una con su receptor natural RANK y por lo tanto inhibiendo la diferenciación a osteoclastos y con ello la resorción ósea. Las reacciones adversas más frecuentes tras la utilización de este fármaco son el dolor musculo esquelético, osteonecrosis mandibular, trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas y disnea.^{22,24}

El siguiente grupo de fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis son los osteoformadores, es decir, aquellos cuya función es incrementar la formación del hueso mejorando la densidad de masa ósea y la arquitectura del hueso, aquí sólo se encuentra la **teriparatida** que es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena, que se sintetiza mediante recombinación genética empleando una cepa de *Escherichia coli*.²²

Al igual que ocurría con la calcitonina, la secreción de PTH viene determinada por la concentración de calcio en plasma, sin embargo, al contrario que en la calcitonina, se libera cuando las concentraciones de calcio son bajas actuando sobre los receptores de la PTH. Las acciones fisiológicas de la PTH tal y como dice la AEMPS son la estimulación de la formación de hueso por efecto directo sobre osteoblastos, e indirectamente incrementando la absorción de calcio a nivel del intestino y su reabsorción a nivel renal.²²

Las reacciones adversas que se producen con mayor frecuencia son náuseas, dolor en las extremidades, cefaleas, mareos, vértigos e hipercolesterolemia, además estudios realizados en ratas hablan de la posibilidad de que produzca un aumento de osteosarcoma cuando la administración es prolongada por lo tanto se recomienda que la duración del tratamiento sea máxima de 24 meses y nunca volver a comenzar otro ciclo con este fármaco.²²

Además, es muy importante controlar su administración ya que la administración intermitente con inyecciones diarias provoca la activación de los osteoblastos y con ello el aumento de la formación ósea, mientras que con una administración continua o con intervalos menores de una hora se logra un aumento sostenido de PTH que provoca la activación del osteoclasto y con ello el aumento de la resorción ósea, efecto no buscado en la terapia de la osteoporosis.¹⁵

Por último, tenemos un fármaco que se comporta como antirresortivo y osteoformador, el **ranelato de estroncio**, que es un compuesto formado por un ácido ranélico y dos átomos de estroncio. El estroncio es un catión divalente similar al calcio lo que permite que pueda sustituirle en las posiciones que éste ocupa en la hidroxiapatita del hueso pudiendo permanecer en el esqueleto durante años. Su mecanismo de acción es dual ya que ha demostrado ser capaz de inhibir la resorción ósea al disminuir la actividad de los osteoclastos y su diferenciación al incrementar los niveles de RANKL y osteoprotegerina (OPG); y a su vez estimula la replicación de los pre-osteoblastos y de los propios osteoblastos favoreciendo la formación del hueso.^{15,22,26}

Los principales efectos adversos de este fármaco son los trastornos gastrointestinales como náuseas y diarrea y el incremento del riesgo de sufrir un infarto de miocardio o tromboembolismo venoso. En el año 2014 “el Comité de Medicamentos de Uso Humano, una vez revisadas las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha considerado que el incremento del riesgo cardiovascular

(infarto agudo de miocardio) asociado a ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica”.²⁷ A pesar de la restricción de su uso, actualmente es un fármaco que está autorizado, pero no comercializado.

Además, todos estos fármacos pueden emplearse para tratar fracturas vertebrales y no vertebrales incluidas las de cadera a excepción de los SERM e ibandronato que sólo tratan fracturas vertebrales, y teriparatida en el cuál no ha sido demostrado que sirva como tratamiento en fracturas de cadera.^{13,14,21,25}

FARMACOS	VÍA Y PAUTA DE ADM.	INDICACIÓN
BIFOSFONATOS Alendronato Risedronato Ibandronato Zolendronato	V.O: diario o semanal V.O: diario, semanal o menstrual V.O: mensual V.IV: anual	- OP postmenopáusica - OP postmenopáusica con alto riesgo de fractura - OP postmenopáusica con alto riesgo de fractura - Neoplasias avanzadas con afectación ósea e hipercalcemia inducida por tumor
SERM: Raloxifeno Bazedoxifeno	V. O: diario V. O: diario	- OP postmenopáusica - OP postmenopáusica con alto riesgo de fractura
TRH	Individualizada, por diferentes vías: oral, transdérmica, intravaginal	- OP postmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura, que no toleran o en los que está contraindicado otras alternativas
CALCITONINA	SC O IM: diario IN: HA SIDO REVOCADA	- Prevención de pérdida aguda de masa ósea por inmovilización repentina.
DENOSUMAB	SC: cada 6 meses	- Neoplasias avanzadas con afectación ósea - Tratamiento de tumores de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave
TERIPARATIDA	SC: diario	- OP postmenopáusica y hombres con alto riesgo de fractura - OP asociada al tratamiento con glucocorticoides en mujeres y hombres con alto riesgo de fractura
RANELATO DE ESTRONCIO	V. O: diario NO COMERCIALIZADO	- OP severa en mujeres posmenopáusicas y hombres con alto riesgo de fractura, en los que no es posible usar ningún otro medicamento aprobado para la osteoporosis.

Además, hay que destacar un nuevo fármaco que se ha desarrollado para tratar la osteoporosis, en concreto para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, llamado **romosozumab**, que ha sido aprobado por la Agencia Estadounidense de Medicamentos (en inglés, FDA (Food and Drug Administration)) el 9 de abril del 2019, aunque en Europa de momento está a la espera de la Opinión Positiva de la EMA (European Medicine Agency).

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de acción dual que actúa contra la esclerostina, por eso es conocido como Ac-antiesclerostina. La esclerostina es una proteína que se encuentra principalmente en los osteocitos y que tras unirse a sus receptores va a impedir la activación de la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas Wnt, que es una ruta implicada en la formación ósea; por lo tanto, al inhibir la esclerostina gracias a este tratamiento conseguimos que la activación de la ruta Wnt y con ello de la formación ósea, además es capaz de inhibir la resorción ósea de forma mantenida. La posología de este tratamiento son dos inyecciones subcutáneas seguidas, una vez al mes que han de ser administradas por un profesional sanitario, lo cual es uno de los inconvenientes de este tratamiento; además es recomendable que el tratamiento sólo se mantenga durante un año ya que a partir de ahí los efectos beneficiosos empiezan a disminuir.

Los efectos adversos que se vieron en los ensayos realizados con romosozumab fueron dolor en las articulaciones y de cabeza, reacciones en el lugar de inyección y principalmente el aumento de eventos cardiovasculares, responsables de que en julio del 2017 este fármaco fuese rechazado por la FDA requiriendo más datos de seguridad y eficacia.^{29,30}

A pesar de que la osteoporosis es una enfermedad en la que el tratamiento es individualizado en función de las características del paciente, se creó un algoritmo para evaluar cuales eran los fármacos de elección destacando como fármacos de primera línea el alendronato, risedronato, zolendronato y denosumab. La elección entre estos dependerá de diferentes factores, por ejemplo, en el caso de pacientes que presenten factores como mala tolerancia oral, comorbilidad, polimedicación, edad avanzada, falta de adherencia los fármacos de elección serían el zolendronato que se administra vía intravenosa anualmente o el denosumab que se administra cada seis meses por vía subcutánea; mientras que en pacientes que apenas presenten estos factores emplearíamos el alendronato o risedronato. En este algoritmo también se establecía que cuando el riesgo de fractura es elevado lo cual se traduce en dos o más fracturas vertebrales el tratamiento más adecuado es teriparatida en su duración máxima de 2 años continuada con alguno de los fármacos mencionados antes como primera línea; y que cuando se trate de un paciente joven con riesgo moderado de fractura vertebral y poco riesgo de fractura de cadera se empleará algún SERM cuando los bifosfonatos estén contraindicados.^{15,18}

5.5 Impacto económico y social

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población tanto a nivel social como a nivel económico, actualmente la incidencia de sufrir osteoporosis y alguna fractura es mayor ya que la esperanza de vida ha aumentado.

A nivel económico encontramos estudios que recogieron datos en el año 2010 determinando que en España padecían osteoporosis 1.952.987 mujeres y 486.368 hombres mayores de 50 años, esto suponía aproximadamente 204.151 nuevas fracturas, todo esto conllevaba un gasto

económico de 2.842 millones de euros. Además se realizó un estudio de cara al año 2025 estimando un aumento de la incidencia en el número de fracturas del 40 % y un aumento en los costes económicos del 30%.³¹

A nivel social es una enfermedad bastante relevante ya que su principal medida preventiva es prevenir las caídas para así disminuir las fracturas, de este modo la población que padece osteoporosis actúa con miedo evitando salir a la calle. Por lo tanto, estos individuos necesitan compañía o cuidadores para poder realizar su vida con normalidad, o es probable que acaben limitando su actividad debido a su miedo a salir de casa, lo que les ocasiona problemas de ansiedad y depresión por lo que estos pacientes deberán empezar a ser tratados con la medicación adecuada para estos trastornos. Para intentar solventar estos problemas la Fundación Nacional de Osteoporosis (en inglés NOF) creó diferentes grupos de apoyo dónde todas las personas afectadas por osteoporosis pudiesen buscar apoyo de otros individuos en la misma situación. Estos grupos de apoyo como los diferentes eventos acerca de la osteoporosis que organizan son aptos tanto para los pacientes como para sus cuidadores y familiares, es un servicio gratuito que pretende ayudar pero nunca dar consejos médicos.³²

6. CONCLUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad cuyo principal problema es que cursa asintomática, a pesar de esto se han realizado grandes avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento para poder detectar aquellas personas con mayor riesgo intentando disminuir así la incidencia. Sin embargo, actualmente la población vive más años lo que conlleva un envejecimiento de la población que provoca que la prevalencia de esta enfermedad siga ocasionando grandes gastos económicos y sociales, por lo que la mejor manera de actuación es mediante una prevención actuando sobre el estilo de vida y la alimentación desde la niñez intentando que esta se mantenga

Respecto al tratamiento farmacológico cabe destacar la existencia de numerosos fármacos que nos permiten establecer el tratamiento en base a las condiciones de cada paciente. Los fármacos tienen numerosas diferencias a distintos niveles como son: en el modo de actuación ya que pueden inhibir la resorción, aumentar la formación incluso ambas; en la vía y pauta de administración proporcionando diferentes alternativas en el caso de que el paciente no tolere bien alguna vía o bien para facilitar la adherencia; en las indicaciones para las que cada uno de los fármacos están recomendados, tal y como podemos observar en la tabla mostrada anteriormente.

Por último, continúa la investigación intentando demostrar la seguridad y eficacia de diversos fármacos hasta conseguir su aprobación y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas con el objetivo de poder desarrollar nuevas posibilidades con las que poder tratar la osteoporosis.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis> Visitada:04/05/2019
2. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Osteoporosis-Espanol> Visitada: 04/05/2019
3. Reyes García R., Rozas Moreno P., Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *Rev. Esp. Enferm. Metab. Oseas.* 2008; 17(1): 10-14
4. Neyro Bilbao J.L., Cano Sánchez A., Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2011; 3(2): 105-112
5. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I., Alobera-Gracia M.A., del Canto-Pingarrón M., Blanco-Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El Proceso de remodelado. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2006; 11: 151-157
6. Miller SC., de Saint-Georges L., Bowman BM., Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc.* 1989; 3(3): 953-961
7. Modificada de: <http://www.docencia-traumatologia.uc.cl/conceptos-de-biologia-a-celular-y-molecular-inmunologia-y-gene-tica-para-traumatologia>. Visitada 10/05/2019
8. Mandalunis P.M. Remodelación ósea. *Actualiz. Osteología.* 2006; 2(1) : 16-18.
9. https://www.researchgate.net/publication/271586399_Analysing_the_microarchitecture_of_cribriform_orbital_foramina_via_micro-computed_tomography_in_post-medieval_remains_from_the_Bristol_Royal_Infirmery. Visitada: 10/05/2019
10. [Maxhimer J.B., Bradley J.P., Lee J.C. Signaling pathways in osteogenesis and osteoclastogenesis:Lessons from cranial sutures and applications to regenerate medicine. Genes Dis. 2015; 2\(1\): 57-68](#)
11. Modificada de: [Rogers A., Eastell R. Circulating Osteoprotegerin and receptor activator for Nuclear Factor kB Ligand: Clinical Utility in Metabolic Bone Disease Assessment.J. Clin Endocrinol Metabol. 2005; 90\(11\): 6324](#)
12. Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *Anales Sis. San. Navarra.* 2003; 26 (3): 29-52
13. Castelo-Branco C. Osteoporosis y menopausia. 2nd Ed. Editorial médica Panamérica S.A; 2009. Cap 7
14. Chelala Friman C.R., Zaldívar Campos A., Bruzón Cabrera L.C. Factores de riesgo y la prevención de la osteoporosis. *CCM.* 2017; 21(4):1174-1184
15. Elizaga M., Mazuelas García M. Estudio multidisciplinar de la osteoporosis. 1st Ed. Editorial Vivelibro; 2018
16. [Gallo Vallejo F.J., Medina Abellán M.D., Giner Ruiz V., Nieto Pol E., León Vázquez F. et al. Osteoporosis Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2014.](#)
17. https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf Visitada: 04/05/2019
18. Calvo Catalá J. Actualizaciones en osteoporosis; 2016. Cap 9
19. Hawkins Carrzana F., Jódar Gimeno E., Martínez Díaz-Guerra G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *REEMO.* 2000; 9(5):169-171

20. Olmos Martínez J.M.,González-Macías J. Mecanismo de acción de los bifosfonatos. Med. Clin. Monogr. 2008; 9(7): 22-27
21. Mondelo N. Evaluación experimental de bifosfonatos: aspectos básicos y regulatorios. Actualiz. Osteología. 2006; 2(2): 93-103
22. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> Visitado: 07/05/2019
23. Martín-Santamaría S., Rodríguez J.J., Maslyk M.M., de Pascual-Teresa B., Ramos A., SERMS: Un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos. An. Quim. 2010; 106 (3): 199-206
24. Gallagher J.C., Tella S.H. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2014; 142: 155–170.
25. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-hormonas-menopausia> Visitada: 04/05/2019
26. Calvo Catalá J. Actualizaciones en osteoporosis; 2016. Cap 11
27. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm Visitada: 04/ 05/2019
28. 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
29. McClung M.R. Romosozumab for the treatment of osteoporosis.Osteoporos Sarcopenia. 2018; 4(1): 11-15
30. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture> Visitado: 02/05/2019
31. Kanis JA., Borgstrom F., Compston J., Dreinhofer K., Nolte E. et al. SCOPE:a scorecard for osteoporosis in Europe. Arch. Osteoporos. 2013; 8: 144
32. <https://www.nof.org/patients/patient-support/nof-support-groups/> Visitada: 04/05/2019