

Osteoporosis: grupos de riesgo y adherencia al tratamiento farmacológico

Santiago Lora Escobar
Curso 2019/2020



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia

Osteoporosis: grupos de riesgo y adherencia al tratamiento farmacológico

Alumno: Santiago Lora Escobar

Departamento de Farmacología

Tutora: María Dolores Herrera González

Revisión bibliográfica

Sevilla, junio de 2020



RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por la pérdida de masa y calidad ósea, debida a un desequilibrio entre la formación y resorción o destrucción del hueso. Aunque es una enfermedad multifactorial, afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas y personas de edad avanzada, las cuales constituyen el principal grupo de riesgo. El tratamiento de estas personas consistirá en medidas no farmacológicas acompañadas, en los casos más graves, de fármacos, en la mayoría de las veces con función antirresortiva. Otros factores de riesgo de la enfermedad son el tratamiento con glucocorticoides (causa más frecuente de osteoporosis secundaria), el alcoholismo y tabaquismo, la predisposición genética, la alimentación o enfermedades como el hipogonadismo o la diabetes mellitus, sobre todo la de tipo 1. Las características de los pacientes de estos grupos de riesgo (edad avanzada, otras enfermedades, polimedicación, presencia de fracturas previas) afectan negativamente a la adherencia con su terapia farmacológica. Lo mismo ocurre con la pauta y vía de administración (las precauciones a tener en cuenta en la administración de bifosfonatos, por ejemplo) y, sobre todo, con los efectos secundarios de los fármacos (eventos gastrointestinales con los bifosfonatos o riesgo de cáncer en la terapia hormonal). Medidas como la mejora de las características de los fármacos, sesiones educativas a los pacientes o la promoción del apoyo familiar y del entorno social, han demostrado eficacia en la mejora de la adherencia. Los profesionales sanitarios son casi siempre los encargados de llevar estas medidas a cabo. Desde la farmacia comunitaria, por su cercanía con el paciente, se puede trabajar en la cuantificación de la adherencia y en su mejora, con medidas como entrevistas, recuento de comprimidos u otras más sofisticadas como dispositivos electrónicos que permiten detectar si el paciente está tomando su medicación correctamente.

Palabras clave: osteoporosis, adherencia, grupos de riesgo, farmacia comunitaria.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Osteoporosis	5
1.2. Fisiopatología de la osteoporosis	5
1.3. Clasificación de la osteoporosis	7
1.4. Epidemiología de la osteoporosis	8
1.5. Cálculo del riesgo de fractura (herramienta FRAX)	9
1.6. Tratamiento no farmacológico de la osteoporosis	9
1.7. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	10
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	11
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Grupos de riesgo de la osteoporosis	12
4.1.1. Mujer posmenopáusica	12
4.1.2. Personas de edad avanzada	13
4.1.3. Osteoporosis en el varón	14
4.1.4. Osteoporosis secundaria a tratamiento farmacológico.....	15
4.1.5. Osteoporosis juvenil idiopática	18
4.1.6. Predisposición genética.....	19
4.1.7. Alcohol y tabaco.....	20
4.1.8. Osteoporosis y alimentación	20
4.1.9. Diabéticos.....	21
4.2. Adherencia al tratamiento de la osteoporosis	22
4.2.1. Factores que determinan la baja adherencia al tratamiento de osteoporosis	24
4.2.2. Intervenciones para mejorar la adherencia.....	27
4.3. Manejo de la osteoporosis desde la farmacia comunitaria	29
4.4. Futuro en el tratamiento de la osteoporosis	30
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Osteoporosis

La osteoporosis (OP) es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por la disminución de la densidad ósea y la alteración de la microarquitectura (calidad ósea), lo que supone un aumento del riesgo de fracturas (National Institutes of Health, 2000).

Para la definición de la enfermedad, la OMS (Organización Mundial de la Salud) estableció en 2004 una clasificación basada en los valores de densidad mineral ósea (DMO). Estos valores se expresan como T-score o número de desviaciones estándar que la DMO del paciente difiere de la de la población femenina sana de raza blanca de 20 a 29 años (Tejón et al., 2017). De esta forma, valores normales son aquellos superiores a -1 desviación estándar (DE); mientras que los valores correspondientes a pacientes con OP son menores de 2,5 DE. Hay que resaltar que estos valores se deben utilizar preferentemente con fines epidemiológicos y nunca para indicar tratamientos o ejecutar medidas preventivas en los pacientes (Díaz, 2018). Además, existe una gran controversia entre los expertos por el uso de este criterio ya que no está muy claro cómo debe usarse esta herramienta en pacientes masculinos y pacientes pertenecientes a otros grupos étnicos (National Institutes of Health, 2000).



En esta revisión bibliográfica se estudiarán los grupos de riesgo de la enfermedad y su relación con los problemas de adherencia terapéutica, con el fin de adaptar correctamente el tratamiento a cada paciente. Para ello antes debemos conocer distintos aspectos de la enfermedad.

1.2. Fisiopatología de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad metabólica, así es como la hemos definido en el primer apartado. El tejido óseo se está renovando continuamente, proceso que se denomina ‘remodelado óseo’. En este proceso de formación y destrucción del hueso debe existir un equilibrio, llamado homeostasis mineral ósea. La OP es el resultado de una alteración en este equilibrio, es decir, se destruye más hueso del que se forma, dando lugar a una pérdida ósea tanto en masa como en calidad.

Las causas de este desbalance dependen del tipo de OP que sufre el paciente. En la OP femenina posmenopáusica, el balance negativo en la formación del hueso está relacionado con la carencia de estrógenos, que aceleran la pérdida de masa ósea (Briot, 2011).

Sin embargo, en la OP masculina, las causas más comunes suelen ser la edad, la inducción por corticoides, hipogonadismo o estilos de vida no saludables como el abuso de alcohol y tabaco (Jódar, 2007).

En el proceso de remodelado óseo intervienen tanto factores humorales (diversos tipos de hormonas) como factores locales (interleucinas, factores de crecimiento, otros tipos de receptores y sus ligandos,...), además de las células óseas: osteocitos y sobre todo, osteoblastos y osteoclastos (Díaz, 2018). Los osteoblastos son los encargados de formar el hueso, mientras que los osteoclastos son macrófagos que se encargan de destruirlo, proceso que llamaremos a partir de ahora “resorción ósea”. Para ello, los osteoclastos poseen unos podosomas con los que se desplazan por el hueso, liberando ácidos y enzimas proteolíticas (como la catepsina K).

Dentro de los factores locales debemos recalcar la importancia del sistema RANK-RANKL-OPG. Este sistema está compuesto por el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG). Todos ellos son proteínas pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF) (Neyro et al., 2011).

En este proceso, RANKL es expresado por los osteoblastos bajo el control de hormonas y otros factores que favorecen la resorción ósea. RANKL se une a su receptor propio, RANK, situado en la membrana superficial de los osteoclastos, activando la función de estos y aumentando su supervivencia al evitar la apoptosis. La OPG, también sintetizada por los osteoblastos, impide la unión de RANKL con su receptor RANK, disminuyendo la función de los osteoclastos y aumentando su apoptosis (Neyro et al., 2011).

Otro sistema molecular que debe mencionarse en la relación entre osteoblastos y osteoclastos es el factor de crecimiento M-CSF, que permite la maduración de los precursores de osteoclastos y la estimulación de los osteoclastos maduros (Díaz, 2018).

Estos dos sistemas moleculares constituyen dianas de algunos medicamentos usados contra la OP, como veremos más adelante.

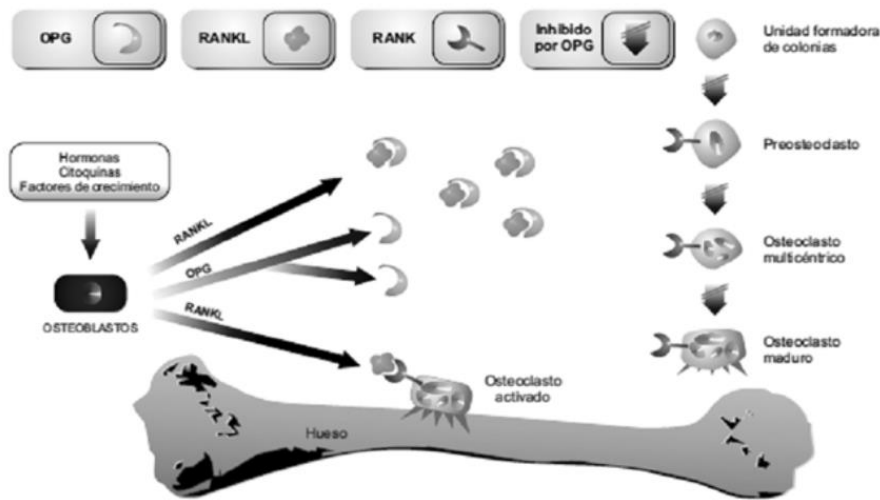


Figura 1. Esquema del sistema RANK-RANKL-OPG (Neyro et al., 2011).

1.3. Clasificación de la osteoporosis

- Osteoporosis primaria: es aquella que no está causada por ninguna enfermedad previa.
 - Osteoporosis juvenil: afecta a niños o adultos jóvenes y es idiopática, es decir, no se observa ninguna causa que la justifique. En las mujeres premenopáusicas, suele aparecer después del embarazo. En niños, la enfermedad suele desaparecer por sí sola a los pocos años.
 - Osteoporosis posmenopáusica (tipo I): aparece en mujeres posmenopáusicas entre los 51 y 75 años y consiste en una pérdida acelerada de la DMO. El tratamiento antirresortivo resulta eficaz en estos casos.
 - Osteoporosis senil (tipo II): suele aparecer en mujeres y varones mayores de 70 años y en ella contribuyen muchos factores de riesgo (sedentarismo, déficits nutricionales...). Aquí se observa una pérdida progresiva de función de los osteoblastos. El tratamiento antirresortivo es menos eficaz que en la OP de tipo I (Hermoso De Mendoza, 2003).

- Osteoporosis secundarias: aquí se agrupan todas aquellas que son consecuencia de otras enfermedades o de sus tratamientos. Entre estas enfermedades encontramos alteraciones del sistema endocrino (hipogonadismo, hipertiroidismo...), enfermedades gastrointestinales, hematológicas.... También cabe destacar el tratamiento con glucocorticoides, el alcoholismo y el tabaquismo.

1.4. Epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad cuya prevalencia es difícil de conocer ya que es asintomática hasta que tienen lugar caídas y fracturas óseas. Sin embargo, se puede afirmar que aparece con más frecuencia a partir de los 40 años, cuando empieza a aparecer una reducción de la masa ósea en ambos sexos. La incidencia también es mayor en mujeres que en varones, debido a varios factores como son la menopausia, esperanza de vida más corta en hombres o una menor tendencia a caerse (Hermoso De Mendoza, 2003).

En España, en un estudio realizado en la población femenina en 2001 utilizando densitometría radiológica de doble haz (DEXA), se determinó que un 12,73% de la población femenina española tenía OP, lo que representa alrededor de 1.974.400 mujeres (Díaz et al., 2001). En cuanto a la población masculina, un 4,15% (entre 418.000 y 743.000 varones) tienen OP (Díaz and Espinoza, 2003). Para acabar con algunos datos más enfocados en nuestra zona (Andalucía), entre los años 2000 y 2010, el 77% de las fracturas osteoporóticas (mayormente fracturas de cadera) se produjeron en mujeres, con una edad media de 77,5 años (Aguilar del Rey and Pérez, 2018).

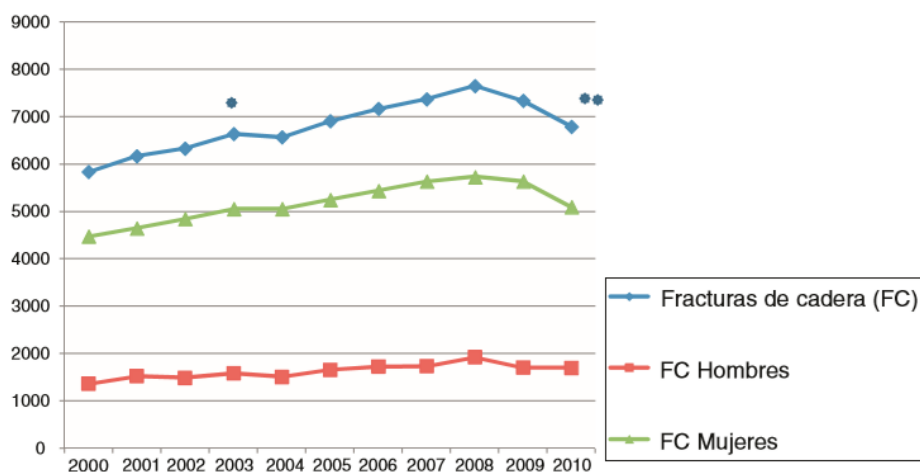


Figura 2. Tendencia del número de fracturas de cadera en Andalucía durante el periodo 2000-2010, estratificada por sexo. Tomada del artículo ‘Epidemiología de las fracturas osteoporóticas en Andalucía en el periodo 2000-2010’ de Aguilar del Rey y Pérez, 2018.

Todos estos datos evidencian lo que referimos al inicio de este apartado sobre la mayor incidencia de OP en mujeres y personas de edad avanzada. Además, es previsible que estos números hayan aumentado, debido a que la población de hoy en día está más envejecida (los datos corresponden a artículos de principios del siglo XXI, hace casi veinte años).

1.5. Cálculo del riesgo de fractura (herramienta FRAX)

Cómo se ha visto, la osteoporosis es una enfermedad multifactorial. Por ello, aunque el riesgo de fractura esté claramente relacionado con la pérdida de DMO, resulta insuficiente el cálculo de este riesgo mediante el índice T-score de DMO. Además de por el elevado coste de las pruebas de densitometría y porque emplea el análisis de un mayor número de factores de riesgo, el uso de la herramienta FRAX es mucho más aplicable debido a que, entre otras muchas cosas, maneja un concepto más sencillo y fácil de entender (riesgo absoluto de fractura del paciente) por el paciente que otros como el índice T-score de DMO (Jódar, 2009).

La herramienta FRAX (disponible en línea en www.shef.ac.uk/FRAX) es un instrumento propuesto por la OMS para el cálculo del riesgo absoluto de fractura en 10 años del paciente. Para elaborarla, se realizó un análisis en diversas poblaciones de los distintos factores de riesgo, muchos de ellos independientes de la DMO: edad, índice de masa corporal (IMC), fracturas previas, antecedentes familiares de fractura del EPF (extremo proximal del fémur), tabaquismo, corticoides, artritis reumatoide, las demás causas de osteoporosis secundaria, consumo excesivo de alcohol y DMO del cuello femoral (Briot, 2011).

Aunque la herramienta presenta limitaciones y críticas que hacen que no sea recomendada para establecer indicaciones de tratamiento basadas únicamente en este cálculo, sí que presenta gran utilidad para los médicos a la hora de tomar decisiones respecto a la realización de pruebas complementarias (como densitometría) o la necesidad (o no) de tratamiento farmacológico (Jódar, 2009).

En España se han hecho dos calibraciones para el empleo de la herramienta FRAX en la población española (Martínez-Laguna, 2018). Un estudio realizado en 2011 recomendaba la inclusión de la herramienta en la valoración inicial de la OP con el fin de evitar hasta un 50% de las densitometrías realizadas, lo que supondría un gran ahorro económico (Azagra et al., 2011). Sin embargo, debido a las limitaciones que presenta la herramienta, sería más recomendable la elaboración de una escala propia para la población española (Martínez-Laguna, 2018).

1.6. Tratamiento no farmacológico de la osteoporosis

Lo primero que se debe recalcar es que este tipo de medidas están destinadas a evitar la aparición de fracturas. Por lo tanto, medidas para la prevención de caídas en los pacientes son fundamentales, como la corrección de alteraciones en la visión, eliminar barreras arquitectónicas y obstáculos en el hogar, evitar el uso de hipnóticos,

A menudo, la osteoporosis es consecuencia de otra enfermedad (osteoporosis secundaria). En este caso, el tratamiento de la enfermedad previa es prioritario. Así encontramos por ejemplo la supresión de hábitos como el alcoholismo (causa importante de OP en varones) o el tabaquismo.

Así mismo, dentro de la mejora del estilo de vida, cabe mencionar el ejercicio físico, que se ha mostrado eficaz en la prevención de caídas y fracturas debido a su efecto osteogénico, debiendo formar parte del tratamiento sin lugar a duda (Sosa and Hernández, 2004).

1.7. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

En este apartado conoceremos los distintos fármacos contra la OP comercializados en España, describiendo brevemente su mecanismo de acción.

- Suplementos de calcio y vitamina D: no son considerados fármacos realmente, sino que acompañan a otros fármacos, con el objetivo de asegurar el aporte necesario de calcio y vitamina D. Ej.: Demilos®, Mastical®, Ídeos®, Natecal®, Osmille®, ...
- Bifosfonatos: son de primera elección en la OP postmenopáusica (sobre todo alendronato y risedronato). Hay que tomarlos en ayunas y actúan uniéndose al hueso e impidiendo la resorción ósea.
 - Alendronato (oral): suele ser de administración semanal. Ej.: Fosamax®.
 - Risedronato (oral): se encuentra comercializado en comprimidos diarios, semanales y mensuales. Ej.: Acrel®.
 - Ibandronato (oral): de administración mensual. Ej.: Bonviva®.
 - Zoledronato (vía intravenosa): es de administración anual y constituye una buena alternativa en pacientes que no toleran bifosfonatos por vía oral.
- Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM): en el hueso actúan como agonistas del receptor estrogénico, por lo que disminuyen la resorción ósea. Son el raloxifeno y el bazedoxifeno (Conbriza®). Se administran vía oral en comprimidos diarios.
- Calcitonina: aunque se usa en pacientes con OP para evitar la pérdida de masa ósea debida a inmovilización repentina, sus principales indicaciones son la enfermedad de Paget y la hipercalcemia por cáncer.
- Denosumab: actúa uniéndose al ligando RANKL, impidiendo su unión con el receptor RANK. Con indicación para la OP encontramos comercializado Prolia®, con una administración subcutánea cada 6 meses.
- Teriparatida: es un fragmento recombinante de la parathormona (PTH), que actúa aumentando la formación ósea. Se administra vía subcutánea diariamente.
- Terapia hormonal sustitutiva (THS): son estrógenos, que han sido recomendados durante muchos años, pero su relación beneficio/riesgo no se consideró favorable (riesgo de cáncer de mama) por lo que su prescripción está muy limitada (Caamaño et al., 2014).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo principal de este trabajo es establecer la relación que existe entre los distintos grupos de riesgo de la osteoporosis y los problemas de adherencia y efectos secundarios que se suelen dar con el tratamiento farmacológico que se emplea en ellos. De esta forma, será más fácil la adaptación del tratamiento a los pacientes para mejorar su adherencia terapéutica y por consiguiente llegar a una buena evolución de la enfermedad.

Para ello se pretende también dar a conocer los fármacos más novedosos, así como aquellos que aún están en desarrollo, con el fin de visualizar cómo será el futuro del tratamiento de la OP y cómo se habrá mejorado con ello la problemática actual en este sentido.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos: ScienceDirect, Pubmed, SciFinder, SciELO. También se usó la base de datos en español Dialnet. En todas ellas se introdujeron las distintas palabras claves para cada apartado. En la introducción se emplearon términos como ‘osteoporosis’, ‘epidemiología’, ‘tratamiento’ o ‘FRAX’. Para los resultados y la discusión, se utilizaron otros términos: ‘riesgo’, ‘adherencia’, ‘cumplimiento’, ‘efectos adversos’, ‘varón’, ‘senil’, ‘futuro’, ‘farmacia’. Los distintos términos se combinaron entre ellos para llegar a la información que buscábamos.

Se utilizaron con frecuencia el buscador Google Académico (Scholar Google) y el catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, aprovechando su acceso gratuito. Este catálogo nos redirigió en muchas ocasiones a las bases de datos antes mencionadas, así como a otras como las de las revistas ‘Osteoporosis International’ y ‘Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral’.

Se revisaron tanto trabajos experimentales como de revisión bibliográfica. También se han podido revisar las referencias bibliográficas de los artículos, obteniendo así más información. Muchos de los trabajos experimentales no ofrecían datos significativos en sus estudios, por lo que se seleccionaron previamente aquellos que aportaban información relevante para nuestro trabajo. Se intentó que los artículos seleccionados no fueran previos al año 2000, para que la información fuese lo más actualizada posible.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Grupos de riesgo de la osteoporosis

Empezaremos por definir los distintos grupos de riesgo de la OP. Para ello debemos recordar que estamos ante una enfermedad multifactorial, por lo que estos grupos de pacientes no tienen por qué estar afectados por un solo factor, sino que posiblemente se verán afectados por varios de ellos en distinta medida.

Factores de riesgo de la osteoporosis

A través de estudios epidemiológicos se han dado a conocer múltiples factores de riesgo y marcadores que contribuyen a la aparición de OP. Presentan baja sensibilidad y especificidad, pero se deben tener en cuenta en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la OP. Los más importantes son:

- Sexo: mujer (relacionado estrechamente con la menopausia).
- Edad.
- Antecedente familiar de OP o fractura de cadera.
- Estilo de vida (baja ingesta de calcio y vitamina D, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, IMC bajo...)
- Menopausia precoz (antes de los 45 años).
- Tratamiento farmacológico con algunos medicamentos.
- Hipogonadismo en el varón.
- Otras patologías (diabetes, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, algunas alteraciones gastrointestinales...) (Hermoso De Mendoza, 2003).

4.1.1. Mujer posmenopáusica

La menopausia se define principalmente como el cese de la menstruación debido a la reducción de los niveles de estrógenos. Es la principal condición causante de la enfermedad, si bien suele estar acompañada de otros factores que hacen que la OP incida de manera especial en las mujeres.

Uno de ellos es que la esperanza de vida de la mujer supera en unos 7 años a la del hombre. Si consideramos la edad media de aparición de la menopausia a los 49 años y teniendo en cuenta que la esperanza de vida actual de la mujer está en torno a los 83 años, podemos afirmar que casi la tercera parte de la vida de mujer tiene lugar después de la menopausia.

Así mismo, en la mujer el pico de masa ósea tiene lugar antes y con menor intensidad que en el hombre (Hermoso De Mendoza, 2003). Observando estos factores, se justifica claramente la mayor incidencia de la OP en la mujer.

Las hormonas sexuales de la mujer tienen una determinada acción sobre los osteoblastos. Los estrógenos, una vez que alcanzan al osteoblasto se unen a determinados receptores que dan lugar a una disminución y control de la resorción ósea. El hipoestrogenismo dado de la menopausia será el causante del incremento de la resorción a partir de este hecho.

Debemos diferenciar dos etapas en la OP de tipo I o posmenopáusica. La primera se corresponde con un periodo de tiempo asintomático, sin presencia de fracturas óseas asociadas. En esta etapa es vital una observación de los posibles factores de riesgo, a fin de poder establecer un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz que evite la evolución de la enfermedad a la segunda etapa. Esta segunda etapa está caracterizada por la aparición de fracturas óseas que evidencian la presencia de OP.

Son estas fracturas las que dan lugar a una invalidación de las pacientes, especialmente las fracturas de vértebras (que además son las más frecuentes), disminuyendo notablemente su calidad de vida. Otra de las consecuencias es la aparición de deformidades en el cuerpo que provocan una baja autoestima en estas personas.

Respecto al tratamiento de este tipo de pacientes, es indispensable un adecuado aporte de calcio y vitamina D, tanto en los alimentos que conforman la dieta (lácteos, pescado azul) como con el empleo de suplementos si fuera necesario, así como el ejercicio físico moderado que no suponga un riesgo de fracturas (caminar diariamente unos 30 minutos, por ejemplo).

El tratamiento farmacológico de elección en este caso son los bifosfonatos, como ya dijimos en el apartado previo sobre el tratamiento en general de la OP. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación de la apoptosis de osteoclastos, disminuyendo su función. Son análogos de los pirofosfatos, lo que contribuye a su afinidad por la hidroxiapatita y por lo tanto a su unión al hueso. Dentro de este grupo destaca el alendronato, un aminobifosfonato que impide la acción de los osteoclastos sin interferir en el proceso de formación del hueso, lo que permite que sea usado durante largos periodos de duración. También hay que mencionar al risedronato (otro aminobifosfonato), la calcitonina, el raloxifeno y la terapia hormonal sustitutiva (González et al., 2009).

4.1.2. Personas de edad avanzada

La OP es un problema de salud que afecta fundamentalmente a ancianos. La edad es uno de los principales factores de riesgo junto con el sexo femenino. A partir del pico de masa ósea que se da en la juventud, esta se va perdiendo progresivamente un 0,5% por año. Esto, sumado a otros factores que se dan con el envejecimiento, hace que incremente el riesgo de fractura a partir de ciertas edades. El resultado será la OP tipo II o senil, que afecta principalmente al hueso cortical (envoltura exterior del esqueleto), a diferencia de la OP tipo I que afecta más al hueso trabecular.

La pérdida de masa ósea tiene un claro factor hormonal. La disminución de las hormonas sexuales en ambos sexos es seguida de un incremento en la formación y activación de los osteoclastos. Además, existe un déficit de vitamina D debido a la reducción de exposición solar y de ingesta de alimentos ricos en vitamina D. De igual manera, con el envejecimiento se da una incapacidad de metabolizar la vitamina D en la piel.

Además del factor hormonal, también se producen cambios celulares en la médula ósea, consistentes en un aumento del número de adipocitos con una disminución de los osteoblastos. Estos dos tipos celulares comparten los mismos precursores, por lo que la adipogénesis se produce a expensas de la osteoblastogénesis.

Respecto al tratamiento de estos pacientes, hay que decir que en recientes la suplementación de calcio mostró un aumento del 30% de riesgo de infarto agudo de miocardio, además de mostrar pocos beneficios. Por ello se recomienda usar sólo vitamina D como suplemento, junto con otros tratamientos antirresortivos (Alonso-Bouzon and Duque, 2011).

4.1.3. Osteoporosis en el varón

Aunque, como ya se mencionado, la osteoporosis tiene mayor incidencia sobre mujeres que sobre hombres, en estos supone igualmente un problema de salud de primer orden ya que las consecuencias de la enfermedad son iguales o mayores que en la mujer.

Las causas de la pérdida de masa ósea son principalmente debidas a factores genéticos y otros relacionados con el estilo de vida, además del factor principal de la edad. Aunque en los hombres no tiene lugar el déficit de estrógenos de la menopausia femenina, la producción de estos estrógenos sigue teniendo importancia y está claramente relacionada con el mantenimiento o la pérdida de masa ósea en varones ancianos.

Respecto a la etiología, en las OP primarias, un número no despreciable de varones presentan OP idiopática (sin causa conocida). Este tipo de OP se da principalmente en jóvenes (osteoporosis juvenil idiopática) y se tratará en otro apartado más adelante.

También dentro de las OP primarias, en varones la OP senil o tipo II aparece de manera más tardía que en mujeres. La pérdida de masa ósea aparece con menos intensidad en edades medias, pero de manera más marcada en edades más avanzadas (Jódar, 2007). Así, en las últimas décadas de vida, la proporción de mujeres y hombres osteoporóticos llega a ser de 2:1 (Escorial-Moya et al., 2011).

No obstante, casi dos tercios de los varones osteoporóticos presentan causas secundarias a otras medicaciones, patologías o hábitos insalubres. En ellos, el hipogonadismo representa entre el 15 y el 30% de los casos, constituyendo la principal causa de OP secundaria (Jódar, 2007).

La deficiencia de testosterona tiene un efecto desfavorable sobre el hueso, pero también se da una falta de estrógenos como consecuencia del déficit de andrógenos (en el varón los estrógenos se obtienen por aromatización de la testosterona) (Moro-Álvarez and Blázquez, 2010). Tanto la absorción del calcio como el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario son dependientes de las hormonas sexuales. La incidencia del hipogonadismo se ve además afectada por el uso del tratamiento antihormonal en el cáncer próstata.

En el hipercortisolismo tanto endógeno como exógeno, se da una reducción de formación y un aumento de reabsorción ósea, aunque predomina la inhibición de la formación.

El consumo de alcohol también es una de las principales causas. No se conoce el mecanismo que lo relaciona con una mayor tendencia a OP, pero se piensa que se debe a una mayor tendencia a caídas, desnutrición, alteraciones sobre la función tiroidea y gonadal, ...

Otras enfermedades implicadas en la OP secundaria son el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo (entre otras cosas producen un balance negativo de calcio), así como la diabetes, tanto tipo 1 como 2 (se detecta una elevada prevalencia de fracturas osteoporóticas en estos pacientes).

El tratamiento de la OP en varones, sin embargo, no es muy distinto al de mujeres menopáusicas. Se debe asegurar de igual manera la ingesta de calcio y vitamina D, así como promover la actividad física moderada y evitar hábitos tóxicos. En casos de OP secundarias, es imprescindible identificar y tratar las enfermedades causantes. Los bifosfonatos constituyen el tratamiento farmacológico más indicado, especialmente el alendronato.

En OP inducida por corticoides, también la teriparatida ha demostrado aumentar la DMO; de igual manera ocurre con el tratamiento hormonal sustitutivo de testosterona en OP por hipogonadismo. Por otro lado, el raloxifeno y el ranelato de estroncio no se consideran indicados aún en varones, ya que no se dispone de suficientes datos sobre su eficacia (Jódar, 2007).

En siguientes apartados profundizaremos en estas causas de OP secundaria.

4.1.4. Osteoporosis secundaria a tratamiento farmacológico

Otro de los grupos de riesgo más importante son todos aquellos pacientes tratados con fármacos que producen OP. Dentro de estos fármacos, destacan los glucocorticoides y los fármacos antitumorales.

- Glucocorticoides

El tratamiento con glucocorticoides supone la primera causa de OP secundaria. Los glucocorticoides son además los fármacos de los que más conocemos su influencia sobre el hueso.

Los glucocorticoides (GC) por vía oral se utilizan en el 0,5–1% de la población y su administración aumenta con la edad y en las mujeres de más de 55 años. Las enfermedades más comunes para las que se prescriben tratamientos con GC crónicos son el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la artritis inflamatoria, alteraciones digestivas o nefrológicas... A veces, estas enfermedades también influyen negativamente en la DMO. Durante los primeros meses de tratamiento, se da una pérdida máxima de masa ósea, que se reduce drásticamente al suspender el tratamiento. Entre un 50–80% de los pacientes tratados con GC va a presentar OP y entre un 30–50% va a desarrollar fracturas osteoporóticas. La pérdida de DMO irá determinada por la dosis diaria de GC, el tiempo de administración y, sobre todo, por la dosis acumulada. El riesgo de fractura, por otro lado, se relaciona más con la dosis diaria y menos con la dosis acumulada.

La OP inducida por GC tiene lugar por un rápido aumento de la resorción y una fase más lenta de disminución de la formación ósea, que se da través de varias vías fisiopatológicas (figura 3). El aumento de RANK-L unido a una disminución de la osteoprotegerina es la causa del rápido aumento de la resorción ósea.

A su vez, tiene lugar una inhibición de la maduración de los osteoblastos, así como una inhibición de los factores de crecimiento análogos de la insulina, lo que provoca la disminución de la formación ósea.

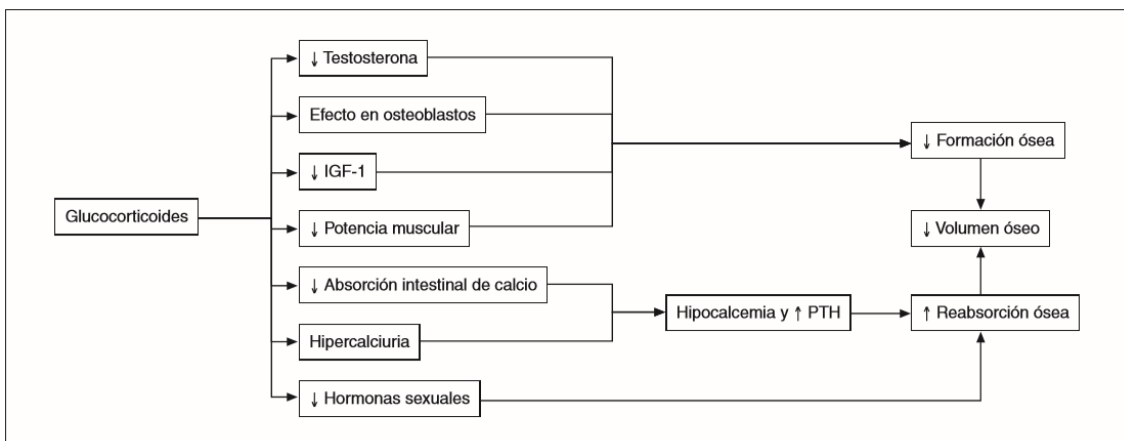


Figura 3. Esquema de algunas vías fisiopatológicas de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Procedente del artículo ‘Osteoporosis en el varón. Fisiopatología, prevención y tratamiento.’ de Jódar, 2007.

El tratamiento en estos pacientes debe empezar por una anamnesis del paciente que nos permita conocer la existencia de otros factores de riesgo que puedan influir en la presencia de OP (historial familiar, sedentarismo, fracturas previas, edad, enfermedades, fármacos, alcohol, tabaco...). La estrategia debe ir encaminada a reducir lo máximo posible la dosis de GC, asegurar la ingesta de calcio y vitamina D y cambiar hábitos de vida si es necesario, dando prioridad al ejercicio físico. Los bifosfonatos vuelven a ser el tratamiento farmacológico de elección (Sallés and Gelman, 2009).

- Tratamiento oncológico

La inmovilidad y la desnutrición que con frecuencia presentan los pacientes oncológicos pueden favorecer el desarrollo de OP. Existe además una influencia del propio tumor, sobre todo en las neoplasias hematológicas (Olmos and González, 2007). Sin embargo, en la mayoría de los casos la pérdida de hueso guarda relación con el tratamiento antitumoral. En este tratamiento se incluyen la cirugía y la radioterapia, pero sobre todo la quimioterapia y el tratamiento hormonal.

La quimioterapia se asocia con una amenorrea temporal o permanente debido a la toxicidad sobre el ovario, provocando una insuficiencia ovárica que depende del tipo de quimioterapia, dosis acumulada y edad del paciente, resultando en una disminución de la DMO.

Respecto a la terapia hormonal, durante muchos años el tratamiento estándar de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos ha sido el tamoxifeno, que preserva la DMO y reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas, mientras que en mujeres premenopáusicas se asocia a una disminución de DMO en columna lumbar y cadera. Posteriormente se introdujeron en la terapia oncológica del cáncer de mama hormonodependiente los inhibidores de la aromatasas, que bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos en mujeres posmenopáusicas. Estos tienen una efectividad superior a la del tamoxifeno, pero producen una pérdida ósea mayor. Para el tratamiento del cáncer de próstata y endometriosis, se utilizan análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, con efecto antigonaotrópico. Estos producen un rápido aumento de la resorción ósea, así como un aumento del riesgo de fracturas.

En todos estos pacientes están recomendadas medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vit. D, además de bifosfonatos en los casos más graves. Así mismo se debe realizar un control cada dos años, con valoración del riesgo de fracturas y densitometría (Sallés and Gelman, 2009).

- Otros

El tratamiento a dosis suprafisiológicas con L-tiroxina en el hipotiroidismo en mujeres posmenopáusicas puede dar lugar a una pérdida de DMO como efecto adverso, por lo que en ellas se recomienda la realización regular de una densitometría ósea para realizar una rápida intervención si fuera necesario.

Los antiepilépticos como la carbamazepina, fenobarbital y la primidona son inductores enzimáticos que aumentan el metabolismo de la vitamina D, causando su deficiencia. También actúan directamente sobre las células óseas aumentando la resorción ósea. Una medida obvia en estos pacientes sería asegurar un correcto aporte de calcio y vitamina D.

Muchos neurolépticos producen una elevación de la hormona prolactina. La hiperprolactinemia puede inhibir la producción de la GnRH y esta a su vez inhibir las gónadas produciendo un hipogonadismo. Por otro lado, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se relacionan con un aumento del riesgo de fracturas, principalmente por sus efectos secundarios que aumentan el riesgo de caídas. La prevención de caídas en estos pacientes será crucial.

Por último, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que reducen la secreción ácida en el estómago, pueden afectar a suplementos de calcio insolubles que requieren un medio ácido para su absorción. Por ello, se recomienda que en caso de enfermos en tratamiento crónico con IBP, se revalore la indicación del tratamiento, aumenten el calcio de la dieta y si se requieren suplementos de calcio, que sean con calcio que no requiera un medio ácido para su absorción, como el citrato o el pidolato cálcico (Sallés and Gelman, 2009).

4.1.5. Osteoporosis juvenil idiopática

Los jóvenes no son considerados población de riesgo de la osteoporosis; aun así, esta no puede ser tomada como una enfermedad que afecta únicamente a personas mayores. La adquisición de un adecuado pico de masa ósea es el factor principal para la prevención de OP, por lo que se puede interpretar que las etapas pediátrica y juvenil son cruciales para evitar un futuro desarrollo de la enfermedad (Correa et al., 2014).

La osteoporosis juvenil idiopática (OJI) es una de las variantes de OP que se dan en sujetos menores de 20 años. Otras variantes de la enfermedad en esta etapa son aquellas debidas a factores genéticos, como la osteogénesis imperfecta, o debidas a otras enfermedades como neoplasias y otros síndromes ya discutidos previamente (Yeste et al., 2017).

El término describe a aquellas formas de OP de etiología desconocida que tienen lugar en la edad pediátrica. De esta forma, cuando se diagnostica un caso de este tipo, previamente habrá que haber descartado mediante pruebas las otras posibles causas de OP en el paciente. Generalmente se da en individuos sanos, en su mayoría varones, que acaban de iniciar la etapa puberal, aunque a veces puede iniciarse antes de los 5 años. Suele presentarse con síntomas como dolor óseo, dificultad para la movilidad, disminución de peso y fracturas de huesos largos, vértebras o metáfisis.

Es una enfermedad rara, que afecta a 1 de cada 100.000 habitantes. La mayoría de los casos (los menos graves) se resuelven de manera espontánea en dos o cuatro años. Es en estos casos donde se emplean las medidas generales, que incluyen un aporte adecuado de calcio y vitamina D y la promoción de la máxima actividad física posible. Sólo en manifestaciones severas de la enfermedad (que no obtienen respuesta frente a los tratamientos convencionales) es dónde se emplea el tratamiento antirresortivo con bifosfonatos (Carvajal et al., 2019).

4.1.6. Predisposición genética

La descripción de enfermedades como la osteogénesis imperfecta o la osteopetrosis (enfermedad rara de nacimiento caracterizada por huesos demasiado densos) evidencian la presencia de un componente genético importante en el fenotipo óseo. En algunas OP severas se han detectado mutaciones en genes de los receptores de estrógenos e incluso andrógenos. Así mismo, la historia familiar de fracturas óseas representa un factor de riesgo de la OP independiente de la DMO. Investigaciones en todo el mundo sugieren que la heredabilidad de la DMO en general oscila entre 40-70% en columna, entre 70-85% en cadera y en muñeca entre 50-60%.

Los genes relacionados con la DMO se distribuyen por todo el genoma humano en distintos cromosomas. Entre ellos destacan el gen COL1A1 (codifica para el colágeno 1A1), ESR1, ESR2 (codifican para receptores de estrógenos) y VDR (codifica para el receptor de la vitamina D). Otros genes relevantes son el de la osteoprotegerina, RANK y RANKL, que codifican para proteínas que resultan claves en el proceso de remodelado óseo.

Es muy probable que factores ambientales externos como la alimentación e incluso el estrés, den lugar a cambios en estos genes que sean heredables (lo que se conoce como epigenética). También variaciones naturales del genoma (polimorfismos) están relacionados con la heredabilidad de la OP. El análisis de estas variaciones resulta de gran utilidad ya que es relativamente fácil de investigar y se pueden hacer desde el nacimiento (Valdés-Flores et al., 2012).

4.1.7. Alcohol y tabaco

Tanto el alcohol como el tabaco son hábitos ya establecidos como factores de riesgo de la OP. El consumo de alcohol es uno de los problemas de salud más relevantes en España, afectando más a los varones que a las mujeres. De hecho, es la tercera causa de OP secundaria en el varón de mediana edad, tras el hipogonadismo y el consumo de corticoides. El alcoholismo influye también en otras patologías que causan OP, fundamentalmente del aparato digestivo.

El alcohol daña al hueso a través de dos mecanismos principales. Por un lado, afecta a la síntesis ósea por toxicidad osteoblástica; por otro lado, estimula la formación y función de los osteoclastos mediante mediadores como la IL-6 y la inducción de RANKL. Por ello, una correcta anamnesis en la población general será vital para determinar los hábitos de consumo y aplicar un tratamiento de deshabitación alcohólica si procede. (Guillén et al., 2018).

Respecto al tabaco, los mecanismos por los que se produce esta asociación siguen siendo objeto de debate. En un estudio realizado en Barcelona en 2008, no se encontró diferencias en los valores de osteoprotegerina entre fumadores y no fumadores (Supervía et al., 2008). Por otro lado, en la tesis doctoral de uno de los autores del anterior estudio, se describen múltiples mecanismos por los que el tabaquismo afecta a la OP, entre ellos la disminución de absorción de calcio, un efecto antiestrogénico y antiandrogénico, así como una alteración en el metabolismo de la vitamina D, entre muchos otros. Todos estos mecanismos se evidenciarían ya en etapas jóvenes de la vida (Supervía, 2002).

4.1.8. Osteoporosis y alimentación

Uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de OP es la ingesta deficiente de calcio y vitamina D en la dieta. Los distintos trastornos de la alimentación influyen de manera distinta en la prevención o desarrollo de OP. Así, se ha demostrado que los trastornos de la conducta alimentaria en jóvenes (etapa en la que se alcanza el pico de masa ósea), como la anorexia y la bulimia nerviosa, pueden ser factores desencadenantes de OP en el futuro.

En la anorexia se ha detectado una disminución de la DMO; mientras que la bulimia, sólo cuando va acompañada de antecedentes de anorexia, presenta una DMO disminuida. La desnutrición (con la consecuente falta de calcio y vitamina D), la deficiencia de estrógenos o el hipercortisolismo son algunos de los mecanismos que desencadenan la deficiencia de DMO en la anorexia; también la disminución dramática de los niveles de leptina, la cual tiene un efecto protector sobre el hueso, inhibiendo la resorción.

La ganancia de peso juega un papel crucial en el tratamiento para devolver la DMO a niveles normales en estos casos. La desnutrición mitiga el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo, por lo que algunas alternativas son el tratamiento con FCI-1 (factor de crecimiento parecido a insulina) o con vitamina K2. Aun así, la recuperación de la DMO es muy lenta; incluso hasta 25 años después de la recuperación de la anorexia, no se logran reponer las pérdidas en el hueso (Rivera-Gallardo et al., 2005).

Respecto a la obesidad, tradicionalmente se ha considerado como un factor protector de la pérdida ósea y la OP. Los resultados de un estudio realizado en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla, aunque presenta un número limitado de participantes, demuestran el efecto positivo de la obesidad sobre la microarquitectura ósea. Este efecto puede ser debido a dos hechos: un factor hormonal y otro mecánico. En el factor hormonal, se da una mayor aromatización de estrógenos a andrógenos en el tejido adiposo, por lo que disminuye la cantidad de hormonas sexuales unidas a globulinas, junto a mayor transformación de hormonas suprarrenales en estronas a nivel periférico. Por otro lado, el mayor peso de estos pacientes hace que ejerzan una mayor actividad mecánica sobre el hueso, estimulando la osteogénesis (Giner et al., 2017).

4.1.9. Diabéticos

La diabetes mellitus (DM), especialmente la de tipo 1 o insulino-dependiente, contribuye o agrava la pérdida de DMO en pacientes osteoporóticos. Esto se debe principalmente a la acusada falta de insulina, que actúa como factor osteogénico. Además, la DM1 ocurre con más frecuencia en personas jóvenes que aún no han alcanzado el pico de masa ósea, a diferencia de la DM2 que aparece más en adultos (Wongdee and Charoenphandhu, 2011). Respecto a los pacientes con DM2, presentan un elevado riesgo de fractura, debido entre otras cosas a la predisposición a caídas debido a las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la DM2 en personas mayores: alteraciones visuales, obesidad, nicturia, hipoglucemias, ... (García-Martín et al., 2013).

Los mecanismos por los que se produce la OP en pacientes de DM se deben en su mayoría a la hiperglucemia. A través de productos derivados de la glicación, se altera la formación y función de los osteoblastos, se estimula la expresión de factores adipogénicos en la médula ósea (produciendo acumulación de lípidos y afectando negativamente a los osteoblastos), aumenta el número de osteoclastos y de mediadores de estos (como el RANKL o el M-CFS) y se alteran las fibras de colágeno, reduciendo la formación de matriz extracelular y la mineralización (Wongdee and Charoenphandhu, 2011).

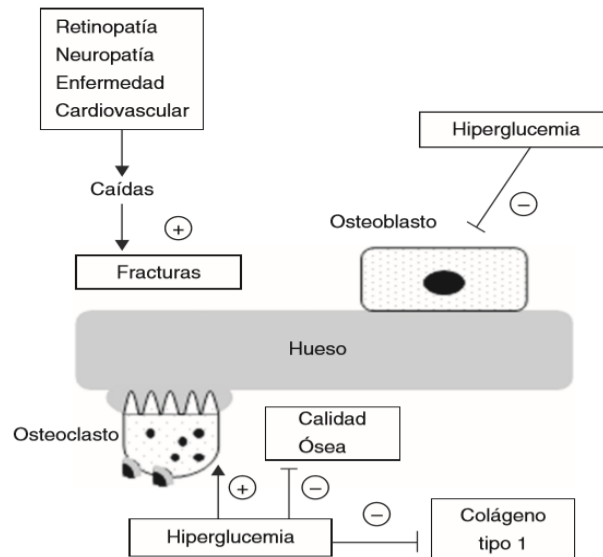


Figura 4. Patogenia de la OP en pacientes en la diabetes mellitus tipo 2 Procedente de ‘Diabetes y osteoporosis: acción de las hormonas gastrointestinales sobre el hueso’, de García-Martín et al., 2013.

Entre los diferentes antidiabéticos orales, las tiazolidinedionas actúan aumentando la proliferación de peroxisomas, teniendo un efecto negativo sobre el hueso, mientras que el uso de metforminas y sulfonilureas conlleva un menor riesgo. Respecto al tratamiento de la OP en pacientes con DM, no se observan diferencias en la eficacia del alendronato u otros fármacos en pacientes con y sin DM (García-Martín et al., 2013).

4.2. Adherencia al tratamiento de la osteoporosis

La adherencia al tratamiento es definida en 2003 por la OMS como el grado en el que la conducta de un paciente, respecto a la toma de su medicación, se corresponde con las indicaciones dadas por el profesional sanitario (Vargas, 2014). Los factores que influyen en la adherencia son muchos; entre ellos se pueden destacar los relacionados con el tratamiento, tanto del fármaco (reacciones adversas, eficacia) como de la pauta de administración (frecuencia, vía) (García and Fuentes, 2016). Otros factores identificados son la falta de confianza y el desconocimiento del paciente sobre el beneficio del tratamiento, una mala relación médico-paciente, elevado costo del tratamiento, etc. (Sánchez, 2006).

Las tasas de adherencia en las enfermedades crónicas son bajas y empeoran con el curso de la enfermedad. La OP no iba a ser una excepción. La cronicidad de la enfermedad, que hace necesario un tratamiento prolongado, junto con la ausencia de sintomatología hasta que se produce una fractura ósea, son los principales motivos del abandono de la medicación por el paciente.

Diversos estudios demuestran que la adherencia al tratamiento de la OP es baja. El abandono de la medicación se da principalmente en el primer año de tratamiento (entre el 30-50% de los casos) (Gómez de Tejada, 2010). 1 de cada 4 pacientes abandona en los primeros 7 meses (Sánchez, 2006), mientras que 1 de cada 2 lo ha abandonado antes del primer año (lo que nos indica que aproximadamente la mitad no sigue el tratamiento a partir del primer año). Los datos sobre el tratamiento basado en medidas no farmacológicas no son mejores (Vargas, 2014).

Resulta obvio decir que una mejor adherencia resultará en mejores resultados para los pacientes, tanto a nivel de mejor DMO como de disminución de fracturas; también será beneficiosa para el sistema de salud, al alcanzar una mejor relación coste-efectividad de la terapia farmacológica de la OP (Gómez de Tejada, 2010). Un estudio realizado sobre una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se les indicó un bifosfonato como tratamiento de la OP, demostró que las que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fractura un 20-50% mayor que las pacientes que no seguían correctamente el tratamiento (Siris et al., 2006).

Otro estudio realizado también en pacientes tratados con bifosfonatos, mostraba un mayor porcentaje de aumento de DMO en la columna en los pacientes cumplidores respecto a los no cumplidores (3,3% en el primer año o 6,5% en el tercer año, en comparación con un 3,2% en el tercer año en pacientes no cumplidores) (Sebaldt et al., 2004).

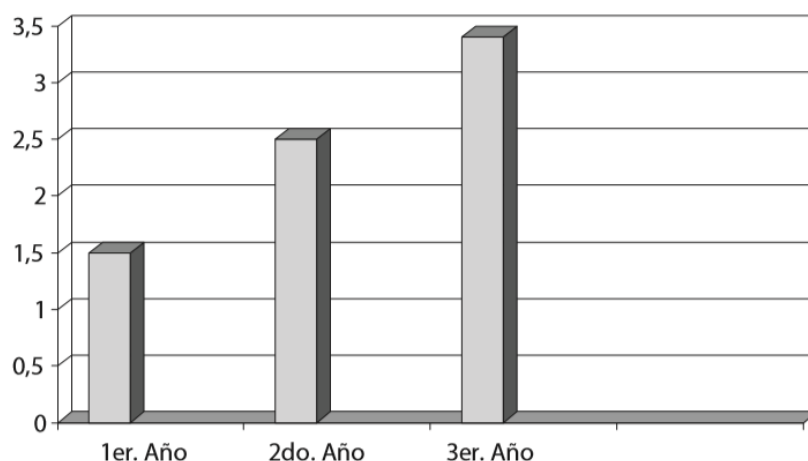


Figura 5. Diferencias en la DMO lumbar (en %) a 3 años entre usuarias constantes e inconstantes. Las constantes tienen mayor ganancia densitométrica y la diferencia aumenta con el tiempo que se mantienen constantes al tratamiento. Procedente de ‘El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis’ de Sánchez, 2006, con datos de Sebaldt et al., 2004.

4.2.1. Factores que determinan la baja adherencia al tratamiento de osteoporosis

Vamos a contemplar la adherencia tanto en cumplimiento (con la pauta y vía de administración) como en persistencia (a lo largo del tiempo de tratamiento). En general, la tasa de no continuación con el tratamiento varía dependiendo del fármaco utilizado, sobre todo debido a los distintos regímenes de administración y a los posibles efectos adversos. Otro de los factores importantes es la falta de motivación con el tratamiento (Rossini et al., 2006).

- Efectos secundarios del tratamiento

Los bifosfonatos son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la OP. Deben administrarse en ayunas debido a su baja absorción y presentan distintas pautas de administración (Caamaño et al., 2014). Tienen múltiples efectos adversos, destacando los gastrointestinales en los bifosfonatos administrados vía oral: náuseas, dificultad al tragar, irritación del esófago o úlcera gástrica. Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa (zoledronato, ibandronato) pueden evitar estos efectos, pero presentan otros como fiebre, dolor muscular o síntomas gripales, así como la reacción de fase aguda, que es la más frecuente en estos bifosfonatos intravenosos (Mariano, 2015).

En un estudio realizado en Estados Unidos en mujeres mayores de 55 años que tomaron bifosfonatos entre 2001 y 2010, se demostraba que las pacientes que sufrieron efectos adversos gastrointestinales (28% del total), mostraban menos adherencia al tratamiento que las que no padecían ningún efecto secundario. El 41% del total de pacientes fueron cumplidoras, mientras que en las que tuvieron efectos secundarios gastrointestinales la adherencia era un 29% menor (Siris et al., 2016).

De igual forma, en una encuesta telefónica realizada también en Estados Unidos en mujeres que llevaban entre 4 y 12 meses de tratamiento para la OP, 2/3 del total dejaron la terapia indicando los efectos adversos como la primera razón. El 25% de las tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo reportaron molestias en los senos o sangrado menstrual anormal; el 13% de las pacientes que usaban raloxifeno mostraban sofocos o calambres en las piernas. A estos hechos también se suma la preocupación de las pacientes respecto a la seguridad mostrada por el THS, ya que presenta cierto riesgo de cáncer de mama (Tosteson et al., 2003).

- Pauta y vía de administración del tratamiento

Diversos estudios demuestran que la frecuencia de la toma de un fármaco es inversamente proporcional a su adherencia. La necesidad de la toma en ayunas, 30 o 60 minutos antes del desayuno, sin tomar café o zumos, además de los efectos adversos de los bifosfonatos, ya inciden negativamente en su cumplimiento, por lo que resulta necesario espaciar las dosis y promover distintas vías a la oral (Gómez de Tejada, 2010).

En el estudio realizado por Rossini et al., 2006, el fármaco más interrumpido en Italia era el clodronato (diario, no comercializado en España), seguido de los suplementos de calcio y vitamina D, tratamiento hormonal sustitutivo, alendronato y risedronato diarios, alendronato semanal y raloxifeno. Otro estudio realizado en Holanda indicaba que el uso de bifosfonatos diarios en vez de semanales era el factor más importante que afectaba al bajo cumplimiento de los bifosfonatos, aunque la adherencia de los tratamientos semanales seguía siendo baja y necesitaba mejoras (Penning-van Beest et al., 2006).

La introducción del zoledronato vía intravenosa, que es de administración anual, resulta una opción muy interesante que asegura el cumplimiento en el primer año de tratamiento, que como hemos visto es cuando tienen lugar el mayor número de abandonos (Gómez de Tejada, 2010).

Un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas para demostrar la eficacia y la seguridad del tratamiento de zoledronato en infusión intravenosa anual de 5mg, indicaba que se mantenía el mismo efecto terapéutico que con un tratamiento de 70mg de alendronato semanal vía oral, al menos durante un año. Respecto a las preferencias de las pacientes, se les realizó una encuesta que mostraba que el 78,7% preferían el zoledronato anual, el 9% prefería el alendronato semanal y a un 11,8% le resultaba indiferente cualquiera de los dos fármacos (McClung et al., 2007).

- Coste del tratamiento

Una razón menos frecuente, pero no por ello menos importante, es el incremento del gasto en medicamentos por parte del paciente. En este aspecto también puede influir la polimedicación y la pluripatología. El incremento en el precio de los fármacos o el aumento del copago de los medicamentos financiados por el Gobierno pueden imposibilitar el cumplimiento de la terapia farmacológica establecida (Dilla et al., 2009).

En el estudio realizado por Rossini et al., 2006 en Italia, el clodronato intramuscular (no comercializado en España) era el que presentaba mayor abandono en el primer año de tratamiento, debido entre otras cosas a que no estaba financiado por el Sistema de Salud por la falta de evidencia en su efecto para evitar las fracturas.

- Factores relacionados con el paciente

La OP es una enfermedad que afecta sobre todo a personas de edad avanzada, lo que influye negativamente en la adherencia al tratamiento. Su entorno familiar, cultural, así como su personalidad, pueden tener igualmente gran influencia sobre el resultado del tratamiento. La existencia de otras enfermedades como Alzheimer o depresión también son algunas de las principales causas de incumplimiento. Igual ocurre con la polimedicación, muy frecuente en ancianos, o con el historial médico de los pacientes (Dilla et al., 2009).

En este sentido, resulta curioso un estudio realizado en los centros de Atención Primaria de la isla de Gran Canaria en 2013, que indicaba que las mujeres que habían sufrido ya alguna fractura por fragilidad presentaban mejor adherencia al tratamiento, con un 75,9% de cumplimiento para los fármacos contra la OP en general y un 84,1% para los suplementos de calcio y vitamina D, frente a un 59,7% y un 68,4%, respectivamente, para las que no tenían fracturas previas (Sosa, 2014). Esto se cree que es debido a que una mayor gravedad de la enfermedad conlleva una mayor implicación tanto del paciente como de los profesionales de la salud (Vargas, 2014).

La ausencia de sintomatología hasta la aparición de fracturas ocasiona que con frecuencia los pacientes no confíen en el tratamiento o crean que no han sido tratados correctamente y el fármaco no es efectivo (Dilla et al., 2009).

El dejar a los pacientes decidir en cierto modo sobre su tratamiento también tiene efectos positivos sobre la adherencia. Para ello es necesario un buen entendimiento con los profesionales de salud. En un estudio realizado sobre pacientes a los que se le permitió decidir sobre el tipo de formulación que preferían para los suplementos de calcio y vitamina D, los resultados sobre la adherencia mejoraron significativamente (Waters et al., 2014).

- Factores relacionados con el profesional sanitario

La comunicación entre los pacientes y los profesionales sanitarios es crucial. Los pacientes deben comprender su diagnóstico y la información debe ser correcta, precisa y bien transmitida (Sánchez, 2006). En un estudio descriptivo realizado en una oficina de farmacia de Benalmádena (Málaga) en 2008, el 32% de los pacientes encuestados decían no haber sido informados de la duración del tratamiento, lo que además puede contribuir a la aparición de duplicidades terapéuticas e interacciones con otros fármacos (Barris et al., 2010).

En el estudio en farmacia comunitaria antes mencionado, al 30% de los encuestados no se les había realizado la densitometría ósea de doble haz de rayos X (DEXA). La medida de la masa ósea mediante DEXA aumenta la adherencia, aunque esta prueba no se realiza en todos los pacientes. Es importante que el resto de pacientes a los que se les realiza la DEXA, entiendan bien los resultados y la condición derivada de los datos de la prueba (Pickney and Arnason, 2005).

La comunicación entre el paciente y el profesional sanitario es importante además para detectar posibles marcadores de no adherencia, como pueden ser alteraciones cognitivas y visuales, muy comunes en personas mayores, así como señales de efectos adversos o efectos derivados del no cumplimiento de la terapia. El farmacéutico es un importante profesional sanitario en este aspecto, ya que además puede observar la regularidad con la que el paciente retira su medicación (Gold, 2011).

También el tipo de médico que prescribe el tratamiento influye en el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento de los pacientes. Los tratamientos prescritos por los médicos de cabecera son los que presentan mayor tasa de no continuación, debido principalmente a una falta de motivación. Mejores resultados se obtienen con los distintos especialistas (endocrinólogos, traumatólogos, ginecólogos...) (Rossini et al., 2006). Esto pone en evidencia la necesidad de una mayor comunicación entre los profesionales de la Atención Primaria y los de la Especializada, sobre todo en el momento de la prescripción, para evitar duplicidades e interacciones y promover la confianza en el tratamiento (Blanch et al., 2016).

4.2.2. Intervenciones para mejorar la adherencia

Ya hemos visto algunas posibles estrategias de intervención en los apartados anteriores, como usar fármacos con una pauta de administración más espaciada, estudiar distintas vías de administración o mejorar la relación del paciente con los profesionales de la salud.

Una de las soluciones al problema de la adherencia debida tanto a los efectos adversos como a una formulación incómoda, es el empleo de alendronato soluble. El alendronato es uno de los bifosfonatos de primera elección, por lo tanto, muy usado en la osteoporosis.

Los efectos gastrointestinales son uno de los principales motivos de abandono de la terapia, por lo que las intervenciones deben enfocarse en mejorar la tolerancia digestiva del fármaco. El alendronato formulado en una solución bebible, de administración semanal, demostró superar las inconveniencias de los comprimidos como la adherencia a la mucosa gástrica o la variabilidad existente en la desintegración de los comprimidos entre los diferentes pacientes. Varios estudios demostraron la bioequivalencia de los comprimidos y la solución de alendronato, así como las mejoras en la adherencia con el empleo de este último. Fue en 2013 cuando se aprobó, por procedimiento descentralizado, el producto soluble de 70 mg semanal de alendronato en varios países de la UE, entre ellos España (Neyro and Elorriaga, 2018).

La monitorización y supervisión del tratamiento ofrece igualmente resultados positivos en la adherencia. En un estudio en el que se dividió a los pacientes en tres grupos, los dos grupos en los que se monitorizaron a los pacientes mejoraron la adherencia cumulativa un 57% respecto al grupo que se limitó al cuidado general del paciente (sin monitorización). Las estrategias empleadas fueron la monitorización del fármaco por enfermeras y el uso de marcadores del remodelado óseo (Clowes et al., 2004).

Las medidas educativas también tienen gran importancia. Estas estrategias van desde el reparto de folletos, ofrecer DVDs con imágenes sobre el tratamiento y las distintas intervenciones, ayuda a los pacientes en las decisiones sobre su tratamiento o el establecimiento de un servicio de asesoramiento telefónico (Cornelissen et al., 2020). La educación también debe ir dirigida a los profesionales sanitarios, incluida la industria farmacéutica. En este caso las intervenciones deben centrarse fundamentalmente en el apoyo a la investigación con el objetivo de obtener formulaciones alternativas que mejoren la adherencia (Dilla et al., 2009).

También se puede recurrir a medidas conductuales dirigidas a recordar al paciente la hora de la toma de la medicación a través de correos electrónicos, llamadas telefónicas, sistemas de dosificación con alarmas o sistemas personalizados de dosificación (SPD, que vienen a ser pastilleros elaborados semanalmente para cada paciente); otro tipo de estrategias se enfocan en el entorno social y familiar, como ayudas en el pago de la medicación o terapias de apoyo y consejo a las familias, para conseguir su implicación en el control de la enfermedad y la medicación (Dilla et al., 2009).

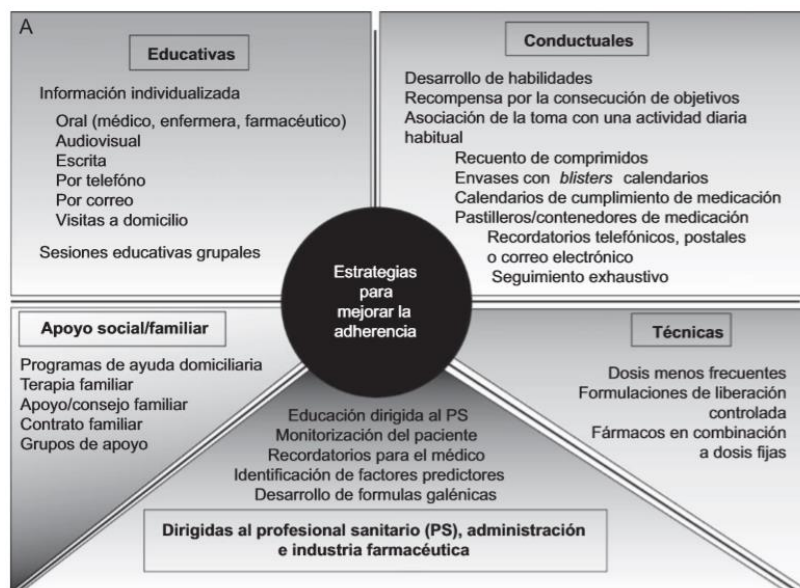


Figura 6. Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia, clasificadas en función del modo de enfocar el problema. Procedente de ‘Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora’ de Dilla et al., 2009.

4.3. Manejo de la osteoporosis desde la farmacia comunitaria

La detección de la enfermedad, la correcta dispensación de los tratamientos, la valoración de posibles efectos adversos o la cuantificación del cumplimiento y la persistencia son algunas de las necesarias intervenciones del farmacéutico. Los pacientes, normalmente de edad avanzada y polimedcados, asisten con regularidad a la farmacia, lo que ofrece a estos profesionales de la salud más oportunidades para ejercer estas funciones (Cartujo and Aldasoro, 2016).

El farmacéutico constituye un profesional sanitario accesible a todo tipo de población, tanto sana como enferma. La densitometría ósea es la prueba de elección en el diagnóstico de OP. Sin embargo, la medición de la DMO en huesos periféricos mediante ultrasonografía ósea cuantitativa (UOC), es técnicamente más fácil, rápida y económica. Esta técnica se puede realizar desde la farmacia comunitaria para la detección de OP, junto con cuestionarios o escalas de puntuación validados para conocer el riesgo individual de DMO baja (Barris et al., 2006).

En un estudio realizado en oficinas de farmacia (OF) de Mallorca en 2010, de todas las pacientes cuestionadas (mujeres posmenopáusicas), sólo un 35,7% había recibido información sobre su tratamiento por parte del farmacéutico en el momento de la dispensación. El resto había recibido información por parte de otros profesionales, principalmente del médico especialista. En muchas de estas pacientes se detectaron problemas relacionados con la medicación (PRM); de todas ellas, un 76,8% no habían sido informadas sobre las posibles interacciones o efectos adversos, ni cómo evitarlos. Todo esto refleja la necesidad de una verdadera implicación del farmacéutico en la educación del paciente sobre su tratamiento (Moranta et al., 2011).

Otro de los estudios realizados en una OF de Málaga, determinó que un 42% de los pacientes no utilizaba suplementos de calcio. Aunque estos suplementos no son necesarios si la ingesta es adecuada en la dieta, sería interesante implantar en un futuro la determinación del consumo de calcio en la farmacia, como herramienta evaluativa (Barris et al., 2010).

Para la cuantificación de la adherencia en la OF se ofrecen multitud de estrategias. Estas son de tipo indirecto, ya que las de tipo directo (determinación de concentraciones del fármaco o alguno de sus metabolitos en fluidos biológicos, como la sangre) tienen poca utilidad en farmacia debido a su elevado precio y la necesidad de una infraestructura sofisticada. Entre ellas está el recuento de comprimidos, que consiste en utilizar el número de comprimidos que queda en el envase para saber si el paciente ha cumplido o no (para ello es necesario conocer la pauta de administración); esta técnica puede hacer que el paciente se sienta vigilado, por lo que puede ser difícil llevarla a cabo. Una medida más precisa es el uso de Monitors Events Medication Systems (MEMS) (monitores electrónicos de control de la medicación), que consisten en microchips instalados en el tapón del envase que controlan la hora y fecha en la que se produce la apertura del envase.

Otros métodos consisten en la entrevista clínica a base de tests sencillos. Esta técnica sería más barata que las anteriores y para ello se dispone de cuestionarios ya establecidos como el de Haynes-Sackett, Moriski-Green-Levine, test de Batalla, ...

Cuando el paciente es fiel a la OF investigadora, se puede hacer un seguimiento del cumplimiento del paciente a partir del registro de dispensación, que recoge todas las veces que el paciente retira un medicamento de la OF. Este método permite conocer también duplicidades e interacciones y se puede realizar gracias a la actual informatización de la farmacia comunitaria (Rodríguez et al., 2009)

4.4. Futuro en el tratamiento de la osteoporosis

Actualmente numerosos fármacos se encuentran en distintas fases de estudio para poderlos emplear como tratamiento de la OP. Entre lo más prometedores encontramos:

- Inhibidores de la catepsina K: esta proteína tiene un importante papel en la degradación del hueso. El odanacatib es el inhibidor más potente actualmente y el más avanzado en investigación; presenta además mayor biodisponibilidad oral que los bifosfonatos y en diversos estudios se ha demostrado que debido a su carácter lipofílico, su absorción aumenta con la ingestión de alimentos ricos en grasa. Otros candidatos como el relacatib o el balicatib fueron suspendidos en los ensayos clínicos debido a interacciones con otros fármacos y a efectos adversos, respectivamente (Posada et al., 2016).
- Inhibidores de la Src quinasa: es una proteína de la familia tirosina quinasa, esencial para la resorción ósea. Moléculas como el saracatinib o el péptido similar al glucagón se están estudiando, mostrando ya disminuciones en la resorción ósea osteoclástica (Posada et al., 2016).
- Anticuerpos monoclonales antiesclerostina: la esclerostina es una proteína capaz de inhibir la osteoblastogénesis. El bloqueo o inactivación de esta proteína se estudia como una posible terapia anabólica para la OP. El tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados frente a la esclerostina (romosozumab, blosozumab) mostró un aumento en la masa ósea en estudios realizados en animales (Posada et al., 2016). Uno de ellos, el romosozumab, se encuentra ya autorizado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en seguimiento adicional y para diagnóstico hospitalario, aunque aún no está comercializado (AEMPS, 2019).

5. CONCLUSIONES

- La OP es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres de edad avanzada. Sin embargo, existen muchos más factores de riesgo que no deben ser infravalorados y que se deben tener en cuenta a la hora de enfocar el tratamiento y manejo de la enfermedad en el paciente individualizado.
- La adherencia al tratamiento de la OP constituye uno de los principales problemas en la actualidad. Esta baja adherencia se debe a varios factores, pero la cronicidad de la enfermedad, unida a otros como la asintomatología o las pautas de administración incómodas, son los que más contribuyen a este hecho.
- Hoy en día, las investigaciones en el tratamiento de la OP están enfocadas a encontrar fármacos más eficaces y con menos efectos adversos que permitan una formulación cómoda para el paciente junto con una frecuencia de administración cada vez menor.
- Desde la farmacia comunitaria se puede contribuir de muchas maneras a la adherencia de los tratamientos, así como a la detección de la enfermedad y de otros factores relacionados con el paciente que pueden empeorar su relación con el fármaco en cuestión. Por ello, el papel del farmacéutico puede servir de gran ayuda en la problemática actual de la OP.

6. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. 2019;1–13.
- Aguilar del Rey FJ, Pérez O. Epidemiology of osteoporotic fractures in Andalusia, Spain, from 2000-2010. *Med. Clin. (Barc)*. 2018;150(8):297–302.
- Alonso-Bouzon C, Duque G. Osteoporosis senil: Una actualización. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2011;46(4):223–9.
- Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A, et al. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med. Clin. (Barc)*. 2011;136(14):613–9.
- Barris D, Navarro E, Sabio B, Sánchez R, Cueto A, Toril C, et al. Adherencia al tratamiento de osteoporosis en pacientes de una farmacia comunitaria. *Pharm. Care España*. 2010;12(2):61–8.
- Barris D, Rodríguez C, Sabio B, Gutiérrez JL, Navarro E, Muñoz Ó, et al. Detección de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas en farmacia comunitaria. *Pharm. Pract. (Granada)*. 2006;4(2):95–101.
- Blanch J, Casado E, González J, Valdés C, Ruiz-Baena J, Palomino R, et al. Percepción de los profesionales médicos respecto la adherencia terapéutica de los pacientes con osteoporosis. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2016;8(1):15–23.
- Briot K. Ostéoporose postménopausique. *EMC*. 2011;9(6):310–22.
- Caamaño M, Graña J, Hernández Í, Mosquera JA, Romero S. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clínica*. 2014;15(3):162.
- Cartujo B, Aldasoro P. Pharmaceutical care in osteoporosis in post-menopausal women. *FarmaJournal*. 2016;1(1):109–17.
- Carvajal F, Bioti Y, Carvajal M. Osteoporosis Juvenil Idiopática. Presentación De Un Caso. *Cienc. y Salud*. 2019;45(3):327–32.
- Clowes JA, Peel NFA, Eastell RFA. The Impact of Monitoring on Adherence and Persistence with Antiresorptive Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 2004;89(3):1117–23.
- Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster J-Y, Evers S, Boonen A, et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. *Osteoporos. Int*. 2020;
- Correa M, Rueda B, González E, Flores C, Schmidt-Rio Valle J. Los niveles de mineralización ósea están influenciados por la composición corporal en niños y adolescentes. *Nutr. Hosp.* 2014;30(4):763–8.

- Díaz M. Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Min. 2018;10(Supl. 1):S2-4.
- Díaz M, Espinoza Pineda J. Osteoporosis en el varón en España. REEMO. 2003;12(1):1–3.
- Díaz M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med. Clin. (Barc). 2001;116(3):86–8.
- Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Atención Primaria. 2009;41(6):342–8.
- Escorial-Moya C, Montoya-García MJ, Vázquez-Gámez MA, Giner-García M, Miranda-Díaz C, Pérez-Cano R. ¿Se Fracturan La Cadera Los Hombres Y Las Mujeres Ante Los Mismos Factores De Riesgo? Rev. Clin. Esp. SEGO; 2011;211(10):495–503.
- García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM, Muñoz-Torres M. Diabetes y osteoporosis: acción de las hormonas gastrointestinales sobre el hueso. Rev. Clin. Esp. 2013;213(6):293–7.
- García E, Fuentes JE. Adherencia y cumplimiento al tratamiento de la osteoporosis. FarmaJournal. 2016;1(2):125–32.
- Giner M, Montoya M, Miranda C, Vázquez M, Miranda M, Pérez-Cano R. Influencia de la obesidad sobre la microarquitectura y las propiedades biomecánicas en pacientes con fractura de cadera. Rev. Osteoporos. y Metab. Miner. 2017;9(1):20–7.
- Gold DT. Understanding compliance with osteoporosis therapy. Drugs and Aging. 2011;28(4):249–55.
- Gómez de Tejada MJ. La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Min. 2010;2(Supl 4):10–4.
- González E, Álvarez J, Pozo MD, Navarro MC, Aguilar MJ, Tristán JM. Osteoporosis involutiva tipo I en la mujer posmenopáusica: diagnóstico y manejo clínico. REEMO. 2009;
- Guillén E, Blasco MC, Navarro J, Silvestre A. Osteoporosis en alcoholismo crónico: un problema infravalorado. Incidencia y complicaciones de las fracturas en el paciente alcohólico. Rev. española cirugía Osteoartic. 2018;53(276):136–42.
- Hermoso De Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. An. Sist. Sanit. Navar. 2003;26(SUPPL. 3):29–52.
- Jódar E. Osteoporosis en el varón. Fisiopatología, prevención y tratamiento. Endocrinol. y Nutr. 2007;54(2):102–8.
- Jódar E. Escalas de riesgo de osteoporosis. La herramienta FRAX®. Rev. Clínica Española; 2009;209(SUPPL. 1):48–54.
- Mariano C. The antifracture efficacy and the adverse effects of the osteoporosis drugs. Osteoporos. Int.; 2015;26:S394–5.

- Martínez-Laguna D. Osteoporosis y Atención Primaria. Como valorar el riesgo de fractura. Utilización de las escalas de riesgo. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2018;10(Supl. 1):S5-8.
- McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007;41(1):122–8.
- Moranta F, Llull R, Oliver B. Dispensación en farmacia comunitaria a pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con bifosfonatos o ranelato de estroncio. *Farm. Comunitarios.* 2011;3(3):93–8.
- Moro-Álvarez MJ, Blázquez JA. Osteoporosis en el varón. *Rev. Clínica Española.* 2010;210(7):342–9.
- National Institutes of Health. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2000;1–36.
- Neyro J, Cano A, Palacios S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2011;3(2):105–12.
- Neyro J, Elorriaga M. Adherencia como problema en osteoporosis: Alendronato soluble como solución. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2018;10(1):18–22.
- Olmos JM, González J. Osteoporosis tras la curación tumoral. *Med. Clin. (Barc.);* 2007;129(17):669–76.
- Penning-van Beest F, Van Den Boogaard C, Erkens J, Engbersen A, Herings RM. Determinants of non-compliance with bisphosphonate therapy in women with postmenopausal osteoporosis. *Value Heal.;* 2006;9(3):A1–2.
- Pickney C, Arnason J. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos. Int.;* 2005;16(9):1156–60.
- Posada AF, Aguirre HD, García JC, Lodoño JD, Valle R. New therapies in osteoporosis. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2016;23(1):34–43.
- Rivera-Gallardo MT, Parra-Cabrera M del S, Barriguete-Meléndez JA. Trastornos de la conducta alimentaria como factor de riesgo para osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2005;47(4):308–18.
- Rodríguez MÁ, García-Jiménez E, Busquets A, Rodríguez A, Pérez EM, Faus MJ, et al. Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria. *Pharm. Care Espana.* 2009;11(4):183–91.
- Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos. Int.* 2006;17(6):914–21.
- Sallés M, Gelman SM. Osteoporosis induced by drugs. *Semin. la Fund. Esp. Reumatol.* 2009;10(4):112–7.

- Sánchez A. El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. *Actual. osteol.* 2006;2(3):149–54.
- Sebaldt R, Shane L, Pham B, Cook R, Thabane L, Petrie A, et al. Longer term effectiveness outcomes of noncompliance and nonpersistence with daily regimen bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos. Int.*; 2004;15:S107–S107.
- Siris ES, Fan CPS, Yang X, Sajjan S, Sen SS, Modi A. Association between gastrointestinal events and compliance with osteoporosis therapy. *Bone Reports. Merck & Co., Inc.*; 2016;4:5–10.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to Bisphosphonate Therapy and Fracture Rates in Osteoporotic Women: Relationship to Vertebral and Nonvertebral Fractures From 2 US Claims Databases. *Mayo Clin. Proc.*; 2006 Aug 1;81(8):1013–22.
- Sosa M. Las mujeres osteoporóticas con fracturas muestran mayor cumplimiento terapéutico que las no fracturadas. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2014;6(1):8–13.
- Sosa M, Hernández D. Tratamiento de las osteoporosis. *Soc. Española Med. Interna.* 2004;Capítulo V:125–40.
- Supervía A. Efectos del hábito tabáquico sobre la masa ósea, remodelado óseo, hormonas sexuales y otras hormonas y eje parathormona-vitamina D y análisis de los efectos de la suspensión del tabaquismo. Tesis Dr. Barcelona; 2002.
- Supervía A, Enjuanes A, Ruíz-Gaspá S, Nogués X, Díez-Pérez A. Efectos del tabaquismo sobre los niveles plasmáticos de osteoprotegerina en adultos jóvenes sanos. *REEMO.* 2008;17 (4):55–8.
- Tejón M, Rodrigo C, Pérez GM, Hernández B. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: a quién, cómo, cuánto. *Boletín Farmacoter. Castilla La Mancha.* 2017;VXIII(1):10.
- Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am. J. Med.* 2003. p. 209–16.
- Valdés-Flores M, Casas-Ávila L, Falcón-Ramírez E, Ponce-de-León-Suárez V. Aspectos genéticos de la osteoporosis. *Rev. Investig. Clin.* 2012;64(3):294–307.
- Vargas F. Adherencia al tratamiento: un reto difícil pero posible. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* 2014;6(1):5–7.
- Waters AD, Noble K, Warner G. Patient choice in Osteoporosis medication compliance. *Osteoporos. Int.*; 2014;25:S699–S699.
- Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J. Diabetes.* 2011;2(3):41.

- Yeste D, Clemente M, Campos A, Fábregas A, Soler L, Carrascosa A. Osteoporosis en pediatría. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017;8:5-10.