

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DEL PERFIL DE EFICACIA Y SEGURIDAD
DE LA MONOTERAPIA DE ROMOSUZUMAB EN
COMPARACIÓN CON LA TERAPIA TRADICIONAL CON
ALENDRONATO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS
EN POSTMENOPAUSIA**

DAYANA ROJAS FLORES

**TUTORA: DRA. MELISSA MARTÍNEZ
DOMÍNGUEZ**

SAN JOSÉ, COSTA RICA, JULIO, 2020

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	
Planteamiento del Problema	11
Objetivos.....	13
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos	13
Justificación	14
Proyecciones	15
Antecedentes.....	16
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	22
Sistema óseo	22
Definición	22
Estructura del hueso.....	22
Nota: Caeiro <i>et al.</i> (2013).	25
Histología del hueso	25
Células óseas.....	27
Función del hueso	30
.....	32
Desarrollo y crecimiento óseo	32
Crecimiento en el diámetro de un hueso en desarrollo.....	35
Remodelación ósea	36
Fracturas y su reparación	40
Patologías.....	43
Osteoporosis	52
Etiología.....	53

Fisiopatología	56
Epidemiología.....	58
Factores de riesgo	60
Tipos de osteoporosis	64
Diagnóstico	67
Tratamiento.....	69
Prevención	70
Tratamientos tradicionales farmacológicos	70
Anticuerpos monoclonales.....	71
Denosumab	74
Bifosfonatos	75
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.....	80
Estrógenos en mujeres postmenopáusicas	81
Calcitonina.....	83
PTH humana recombinante (Teriparatida)	84
Ranelato de estroncio.....	86
Bloqueadores del RANKL.....	88
Tratamientos no farmacológicos.....	89
Calcio	90
Dieta.....	90
Ejercicio	92
Otros hábitos.....	93
Papel del farmacéutico asistencial en la osteoporosis	95
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	98
Enfoque de la investigación.....	98

Diseño de investigación	99
Criterios de inclusión y exclusión.....	106
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	108
Determinar la eficacia y seguridad que presenta el romosozumab como nueva alternativa contra los tratamientos convencionales como alendronato para la osteoporosis	¡Error! Marcador no definido.
Identificar los principales beneficios que tiene el romosozumab para la osteoporosis, con el fin de establecer la utilidad que presenta esta nueva alternativa terapéutica.....	115
Comparar la presencia de efectos secundarios más relevantes que presentan el romosozumab y el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis. ¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	129
Conclusiones.....	129
Recomendaciones	130
REFERENCIAS	132

Índice de figuras

Figura 1. Sistema Esquelético	23
Figura 2. Anatomía del hueso	25
Figura 3. La histología del tejido óseo	26
Figura 4. Tipos de hueso	27
Figura 5. Células óseas y su desarrollo	30
Figura 6. Huesos del cuerpo humano.....	32
Figura 7. Radiografía de la mano de un niño.....	33
Figura 8. Zonas de las metáfisis.....	35
Figura 9. Etapas del crecimiento por aposición.....	36
Figura 10. Remodelación ósea	37
Figura 11. Fases del remodelado óseo.....	39
Figura 12. Radiografía de tipos de fracturas representativos	41
Figura 13. Curación de una fractura de hueso	43
Figura 14. Tipo de cáncer (osteosarcoma).....	45
Figura 15. Artritis reumatoide	48
Figura 16. Enfermedad de Paget.....	49
Figura 17. Hueso con raquitismo	51
Figura 18. Osteoporosis de la espina dorsal	53
Figura 19. Comparación de hueso sano con hueso enfermo	55
Figura 20. Fisiopatología de la osteoporosis.....	57
Figura 21. Epidemiología de la osteoporosis	58
Figura 22. Factores de riesgo no modificables	62
Figura 23. Factores de riesgo modificables	62
Figura 24. Tipos de osteoporosis	65
Figura 25. Actuación de la esclerotina en la activación de la osteoblastogénesis	73
Figura 26. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea al prevenir la formación del borde con volantes	78
Figura 27. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema de RANK-L.....	89

Figura 28. Porcentaje de aumento de DMO en tratamientos para osteoporosis	111
Figura 29. Persistencia del tratamiento para la osteoporosis	124
Figura 30. Adherencia según frecuencia de dosis	125
Figura 31. Efecto del romosozumab sobre la incidencia y riesgo de una nueva fractura	127

Índice de tablas

Tabla 1. Células óseas.....	28
Tabla 2. Tipos de artritis más comunes	46
Tabla 3. Etiología de la osteoporosis	54
Tabla 4. Marcadores de remodelación ósea	56
Tabla 5. Factores de riesgo implicados en la osteoporosis	61
Tabla 6. Clasificación de la OP primaria	64
Tabla 7. Causas de osteoporosis secundaria.....	66
Tabla 8. Signos y síntomas que se puede observar en pacientes con enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria	67
Tabla 9. Diagnóstico de osteoporosis	68
Tabla 10. Estudio de laboratorio para osteoporosis	69
Tabla 11. Eficacia del tratamiento farmacológico en prevención de fracturas en población de mujeres postmenopáusicas.....	71
Tabla 12. Mecanismo de Denosumab en el hueso	75
Tabla 13. Potencia de los Bifosfonatos	77
Tabla 14. Cantidades recomendadas de minerales y vitaminas que favorece la salud ósea.....	90
Tabla 15. Actuación de la prevención de la osteoporosis por el farmacéutico..	96
Tabla 16. Efectos adversos más relevantes de tratamientos para osteoporosis	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 17. Clasificación de los efectos adversos de los bifosfonatos	¡Error! Marcador no definido.

Agradecimiento

Lo primero es darle gracias a Dios, por permitirme concluir esta etapa tan importante de mi vida, por darme las fuerzas, capacidad y sabiduría para siempre poder afrontar los retos que se presentaron durante todos estos años de estudio, por ayudarme a creer y a lograr este sueño que mi corazón tanto anhelaba, y demostrarme que no importa el tiempo para lograr lo que uno se proponga.

A mis padres, Marvin Rojas Salas y Jenny Flores Gutiérrez, por ser el pilar más importante para poder lograr concluir mis sueños, por ser un apoyo incondicional en todo este proceso, por creer en mí, darme esta oportunidad y apoyo en esta etapa, que tanto yo como ellos anhelaban, y hacer este sueño parte de ellos. Gracias por inculcarme el deseo de lucha y superación, para siempre lograr todo lo que esté en mis manos. Nunca serán suficientes las palabras para agradecer todos los esfuerzos y sacrificios durante estos años, porque, a pesar de la distancia, no han soltado mi mano ni un solo día.

A mis hermanos, que han sido una parte fundamental en este proceso, por su apoyo incondicional, por su amor y siempre deseándome lo mejor y ayudándome en todo momento; siempre les voy a estar sumamente agradecida.

A toda mi familia, porque siempre, de una u otra forma, estuvo cuando la necesitaba, dando su apoyo en todo momento, dando palabras de aliento para nunca darme por vencida en esta etapa tan difícil y bonita.

A mi novio, Andrey Gustavo, quien ha sido mi consejero y mi paño de lágrimas en todo este proceso, el que siempre tenía las palabras correctas para motivarme a seguir, el que con su incondicionalidad estuvo en todo momento; siempre le voy a estar agradecida por acompañarme en todo este proceso.

A mi tutora, Melissa Martínez, por brindarme la oportunidad de trabajar con ella, por ayudarme en todo momento durante este proyecto de graduación, por cada uno de sus conocimientos aportados, por cada consejo y retroalimentación, que han sido

fundamentales para la conclusión de este proyecto de graduación, por la paciencia y amor hacia esta carrera tan linda.

Dedicatoria

Quiero dedicarle este gran logro a mi mamá, quien ha sido el pilar fundamental en todos los procesos de mi vida, la que siempre está y estará en todo momento, por cada palabra de aliento y fuerza para ayudarme a hacer esto posible. Sin duda, sin su amor e incondicionalidad esto no hubiera sido realidad.

El amor tan grande que me das todo lo puede y me ha inspirado a cumplir todos mis sueños; esto lo hicimos juntas.

Pensamiento

“El éxito en la vida no se mide por lo que logras, sino por los obstáculos que superas”.

Paulo Coelho

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La osteoporosis es un desorden esquelético, caracterizado por pérdida de masa ósea, deterioro de la microarquitectura y disminución de la calidad del hueso, afecta el sistema esquelético, Está caracterizada, también, por un deterioro estructural del tejido óseo. Esta patología está asociada a que la población pueda tener un aumento en el riesgo de fracturas que comprometan seriamente la calidad de vida. La incidencia de osteoporosis es actualmente mayor, debido al aumento de la esperanza de vida en el mundo. Está clasificada como una epidemia, ya que cada vez aumenta significativamente la cantidad de personas que la padecen, muchas de ellas desinformadas y sin control. La osteoporosis resulta en 1.5 millones de fracturas cada año en EE.UU., la gran mayoría en postmenopausia; mujeres entre 50 y 84 años poseen esta patología. La fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas puede resultar en deterioro de la calidad de vida, situación de dependencia y aumento del riesgo de mortalidad. (Posada, Aguirre, Garcia, Lodoño & Valle, 2016).

Se sabe que los bifosfonatos (BP), como lo es el alendronato, son fármacos de vía oral disponibles, utilizados para tratar la osteoporosis desde hace muchos años; estos compuestos no tienen establecida una duración óptima del tratamiento, ya que, para observar resultados favorables, deben ser administrados en esquemas diarios, por periodos muy largos que pueden alcanzar hasta los cinco años. Después de ese tiempo tienden al aumento en masa esquelética, pero muchas veces los pacientes dejan los tratamientos por temas de costos, y que no observan mejoría en los primeros años, pues, como antes se ha mencionado, debe pasar un mínimo de años para observar cambios positivos. Zancheta, Spivacow, Bogado, Sarli, Plokin & Roldan (s.f.).

También, se puede decir que los BP tienen como principal acción la antirresortividad, y que esto lo hacen a través de la supresión de osteoclastos (resorción ósea) y los osteoblastos acoplados (formación ósea), que generalmente se recomiendan y

utilizan durante varios años. Los bifosfonatos comprenden la terapia médica de primera línea; sin embargo, existen otras alternativas que han demostrado disminuir el riesgo de fractura osteoporótica, como la terapia hormonal de la menopausia y algunos anticuerpos monoclonados, como denosumab y romosozumab. Hoy en día, el uso de este medicamento no está aprobado en mujeres premenopáusicas o durante el embarazo. (Winarno, Kyvernitakis & Hadji, 2015).

Se dice, en un estudio realizado por el Dr. Ariel Sánchez, que los porcentajes de pacientes que presentan apego a tratamientos con terapia de reemplazo hormonal con BP, como alendronato, disminuyen de modo importante durante el primer año, y continúan cayendo. Los pacientes que no cumplen con el tratamiento presentan una menor inhibición del recambio óseo, menor ganancia de densidad mineral ósea, y aumento en el riesgo de fractura. Por otro lado, se habla sobre la experiencia que se tuvo en España con alendronato, que fue recetado semanalmente a pacientes con osteoporosis, donde se halló que una pequeña cantidad de los enfermos nunca empezó el tratamiento (fundamentalmente por razones de costo), la mitad abandonó a los 6 meses (por costos intolerables), llevando, así, a que solo un cuarto de la población cumpliera durante un año con alendronato diario. Esto conduce a que los pacientes no llegan a tener una mejoría en esta patología y, por ende, acortando su vida, ya que el tratamiento es fundamental para que puedan tener una mejor calidad de vida y vivir sin dependencias. (Sánchez, 2006).

Por otro lado, en el 2009, The Food and Drug Administration (FDA) comunicó 23 casos de cáncer esofágico en pacientes tratados con alendronato. Se obtuvo una serie de resultados donde fueron confirmados, al observar una tasa de cáncer esofágico de 0,48/1.000 de la población, que seguía tratamiento con bifosfonatos, frente a una tasa de 0,27/1.000 pacientes tratados con otros fármacos antiosteoporóticos. Estos hallazgos fueron sorprendentes, ya que el perfil de efectos irritativos en la mucosa esofágica de los BF podría ser un factor que incrementará el riesgo, en lugar de reducirlo. Se dice que poco después de la introducción de los BF orales en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia. Esta clase de fármacos llevan a la aparición de varios casos de esofagitis y erosiones esofágicas. (Luis Arbolea, 2011).

Ante lo planteado anteriormente, se realiza una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad que presenta el romosozumab como tratamiento para la osteoporosis, planteando que es la mejor cuanto a novedad y eficacia en personas con esta patología y que, además, presenten estado de postmenopausia. Con esto, se puede plantear la siguiente interrogante; ¿Cuál es el nivel de efectividad y seguridad que presenta la monoterapia con romosozumab como nuevo tratamiento para el abordaje de la osteoporosis en personas postmenopáusicas?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la efectividad y seguridad que presenta la monoterapia con romosozumab como nueva terapia, en comparación con la terapia tradicional con alendronato para personas con osteoporosis en postmenopausia.

Objetivos específicos

Comparar la eficacia y seguridad que presenta el romosozumab a los tratamientos convencionales como alendronato para la osteoporosis.

Determinar la presencia de efectos secundarios más relevantes que presentan el romosozumab y el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis.

Identificar los principales beneficios que tiene el romosozumab para la osteoporosis, con el fin de establecer la utilidad de los mismos.

Justificación

A través de los años, se han identificado los bifosfonatos como uno de los principales tratamientos para tratar la osteoporosis; esto ha sido bien recibido por parte de la población, pero a corto plazo, ya que la mayoría abandona el tratamiento por costo o por no ver resultados positivos de manera rápida. El costo económico del tratamiento tradicional es muy alto y difícil de mantener para la población, y sus miembros terminan en un abandono del mismo; por ende, no tiene obtención de ningún efecto positivo sobre la patología, y esto lleva a tener un índice alto en fracturas. (Clifford & Rosen 2017).

Esto es importante en la actualidad, porque, al conocer la problemática, a nivel de salud pública, y por la poca permanencia de los pacientes en el tratamiento, hubo la obligación de desarrollar nuevas terapias farmacológicas, como lo es el romosozumab, donde se hace sostenible económicamente, por lo pronto se pueden observar resultados positivos, socialmente, para la población, y así lograr, en un tiempo determinado, que la inserción del medicamento vaya en aumento en esta, y así lograr evitar que se pueda presentar una fractura.

Por lo mencionado anteriormente, se han buscado nuevas terapias a través del tiempo, que logren mejorar los medicamentos tradicionales, como el Romosozumab (ROMO) (nombre de marca: EVENITY), que es un anticuerpo monoclonal recientemente aprobado (por FDA de EE. UU., en abril de 2019, y por Health Canada, en junio de 2019) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. ROMO funciona inhibiendo selectivamente la esclerostina, una glicoproteína que inhibe los osteoclastos y promueve aún más la resorción ósea. Los autores revisaron tres ensayos clínicos de fase III, que demostraron la capacidad de ROMO para aumentar la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y la cadera, en un tiempo menor al tratamiento tradicional, y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y clínicas. (Shakeri A. & Adanty C. 2020)

Según Valverde, A. (2016), actualmente se han obtenido resultados positivos con respecto a este tipo de terapias innovadoras, como lo es el romosozumab. Muchos estudios realizados demuestran que, tras la administración de este fármaco durante un año, aplicado mensualmente, aumenta la densidad de masa ósea en la columna lumbar, y con los resultados obtenidos el riesgo de una fractura vertebral ha sido mucho menor.

La reproducción de medicamentos, que tienen modos de acción únicos para el tratamiento de la osteoporosis, ha sido muy bien recibida por parte de la comunidad médica. Con la nueva aprobación de tratamiento, como lo es el de romosozumab, se ha ampliado el arsenal para tratar la osteoporosis, ha traído nuevos desafíos, los resultados a largo plazo son muy favorables, porque al comparar con los tratamientos tradicionales, siempre el índice de aumento de masa ósea se encuentra por encima de los demás. Se ha entrado en una nueva era con tantas opciones para tratar la osteoporosis. Con las opciones vienen preguntas y desafíos. Todavía se tiene mucho que aprender sobre la remodelación ósea, cómo osteoblastos y osteoclastos se señalan entre sí y cómo los medicamentos que se administran alteran esos puntos. (Lukert, 2020).

Proyecciones

- Se procura establecer la efectividad y seguridad que presenta la monoterapia con romosozumab terapia para tratar la osteoporosis en personas postmenopáusicas.
- Se pretende analizar las nuevas terapias farmacológicas en el tratamiento de la osteoporosis, como nueva alternativa.
- Se desea realizar un aporte de conocimiento a los profesionales de salud, y personas que presentan esta patología, sobre las nuevas investigaciones y aprobaciones que se dan con respecto a la osteoporosis.

Antecedentes

Antecedentes históricos

Según (Botell, Lugones, 2001), hablan en su artículo “Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas”, donde dicen que esta patología fue reconocida como una verdadera epidemia, a pesar de que el curso de esta es asintomático hasta los estados avanzados, donde aparecen el dolor y las quebraduras, y se hace visible. Durante los años se ha dicho que la prevalencia de esta enfermedad es en una de cada cuatro mujeres, llegando casi al 50% de la población desde los 50 años en adelante, que a partir de esos años van a contar por lo menos con una quebradura por esta patología. Los mayores casos son a partir de los 60 años, donde la expectativa de vida después de la menopausia es mucho mayor; esto, con el tiempo, se convirtió en uno de los principales motivos de consulta médica, y debe ser una estrategia la consulta integral, por la repercusión económica, social y calidad de vida que tiene esta entidad.

Según Izaquirre, Requeiro, Machado, Jiménez & Rodríguez (2006), comentan en su artículo “La osteoporosis: una epidemia silenciosa”, que existe una enfermedad de la que se habla poco y se desconoce casi todo; sin embargo, cada día se incrementa el número de las personas que la padecen y las consecuencias de padecerla. En 1993, la Conferencia Consenso de Hong Kong definió la osteoporosis como una enfermedad ósea sistémica, caracterizada por una masa ósea baja con alteraciones en la microarquitectura del hueso, lo que conlleva a un aumento de la fragilidad ósea y una mayor facilidad para la presentación de fracturas. Las fracturas causadas por osteoporosis se asocian a una morbilidad y mortalidad elevadas, una reducción marcada de la calidad de vida y a un alto costo. La mortalidad en los 12 primeros meses tras una de estas fracturas se multiplica por cuatro, y muchas mujeres, que sobreviven, presentan importante déficit funcional, con un alto costo económico y social.

Según Coloma, Ros & Castelo (2009), en el artículo llamado “Osteoporosis. Fisiología y patología”, en 1993, en el ámbito de una conferencia de consenso, se definió la osteoporosis como una enfermedad metabólica ósea, caracterizada por un descenso de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento del riesgo de fractura. Esta es la llamada definición antigua de la osteoporosis. En el año 2001, en una nueva conferencia de consenso, llevada a cabo en el seno del panel de expertos en la prevención de osteoporosis, del National Institutes of Health (USA), la osteoporosis se definió como un trastorno del esqueleto, caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas.

Según Roig & García (2013), comentan, en su artículo llamado “Historia de la SEIOMM”, que durante la década de los ochenta del siglo pasado, los profesionales de la Medicina, relacionados con las enfermedades del aparato locomotor, empezaron a prestar atención a las enfermedades metabólicas óseas, y entre ellas a una patología muy frecuente en edad avanzada, la osteoporosis, que hasta aquella época había pasado casi desapercibida por ausencia de métodos precisos de diagnóstico. Las fracturas óseas, en gran parte favorecidas por la osteoporosis, eran frecuentes y provocaban trastornos e incapacidades, sobre todo en las mujeres después de la menopausia. La aparición de métodos muy precisos, para el diagnóstico de la osteoporosis y de fármacos eficaces para tratarla, motivó un aumento de interés para esta patología, por parte de las especialidades médicas relacionadas directa o indirectamente con el aparato locomotor, como internistas, reumatólogos, endocrinólogos, ginecólogos y nefrólogos.

Antecedentes internacionales

Según Posada, Aguirre, Garcia, Lodoño & Valle (2016), en un artículo publicado con el nombre “Nuevas terapias en osteoporosis”, hablan sobre el deterioro estructural que provoca la osteoporosis, y que llega a afectar seriamente la calidad de vida; esto ha llevado al desarrollo de nuevas terapias o tratamientos que ayuden a un aumento de masa ósea y, por ende, a mejorar la vida del paciente. Uno de los tratamientos investigados es el de los anticuerpos monoclonales antiesclerostina, en especial romosozumab, estudiado por el aumento en la densidad de masa ósea, que se probó en 383 mujeres utilizando diferentes dosis del medicamento durante 12 meses, dando, como resultado, que la dosis que obtuvo

un mayor aumento de masa ósea fue de 210mg de romosozumab, con aumento en densidad de masa ósea considerable, en comparación con aquellas que fueron tratadas con alendronato, siendo este el tratamiento más utilizado en este tipo de patología. Con los años, los nuevos tratamientos para osteoporosis van en aumento, se descubren mejor administración, eficacia, y eso lleva a una mejor adherencia de los fármacos.

Según Bravo & Morcillo (2017), dicen, en el artículo publicado “Osteoporosis, prevención y tratamientos: nuevos fármacos”, que realizaron un estudio en 419 mujeres con estados de postmenopausia, quienes, antes de iniciar, contaban con una densidad de masa ósea muy por debajo de lo normal, ellas fueron distribuidas en dos grupos, donde la mitad fuera tratada con alendronato utilizando diferentes dosis del fármaco. Se observó, con el paso de un tiempo, cómo el romosozumab tuvo un aumento en los marcadores de formación ósea por encima de alendronato. Este resultado fue prometedor, porque no se contaba con terapias disponibles con este fármaco; fue muy positivo, para que pudiera pasar a la siguiente fase de aprobación del fármaco.

Según Cliffor & Rosen (2017), hablan sobre “Romosozumab: Promising or Practice Changing?”; realizaron un estudio sobre el Romosozumab, un anticuerpo antiesclerostina monoclonal, que fue comparado con alendronato en un estudio realizado en fase 3, tomando en cuenta mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de quebradura, El fármaco fue administrado durante un año a esta población, y tuvo como resultado un importante aumento en la densidad mineral ósea, aproximadamente de un 13%; esto se atribuyó a un aumento de la formación ósea. El romosozumab muestra buenos resultados, pero por otro lado presenta eventos cardiovasculares; por eso se determinó que se debe escoger muy bien la población para el uso de este fármaco, valorando riesgo-beneficio, sin exponer la vida del paciente.

Según Ishibashi, Crittenden, Miyauchi, Libanati, Maddox, Fan, Chen & Grauer (2017), realizaron un estudio llamado “Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a phase 2 study”, donde analizaron una población de mujeres japonesas con osteoporosis en postmenopausia. Se observó que, tras la administración de romosozumab, hubo aumento significativo de los marcadores de formación ósea frente al placebo administrado; los resultados se vieron reflejados muy

rápido tras la administración del tratamiento, y se observó que la dosis con mejor ganancia de masa fue de romosozumab 210 mg vía subcutánea. Por otro lado, las incidencias de eventos adversos y eventos adversos graves en los pacientes fueron comparables entre los grupos de tratamiento, por lo que se determinó, tras el estudio, que se debe escoger muy bien la población a administrar o tratar con este fármaco, porque no es toda la población que puede utilizarla.

Fuentes & Campos (2017) comentan, en su artículo sobre “Enfrentamiento de la osteoporosis post menopáusica en la consulta ginecológica” que es una enfermedad que afecta a un 21% de la población en un rango de edad de 50 y 84 años; esta patología incrementa el riesgo de fractura de la población, llevando a un aumento en la morbimortalidad. La osteoporosis resulta en 1.5 millones de fracturas cada año en EE.UU., la gran mayoría en la postmenopausia. Se dice que una mujer blanca mayor de 50 años tiene un 15-20% de riesgo de fractura de cadera, y el 50% de cualquier fractura osteoporótica a lo largo de su vida. Esta patología llega por descuido de la población, en cuanto a la falta de ejercicio y cuidado de su alimentación, consumo de vitaminas, y cuando se detecta, la mayoría hace tiempo cuenta con la patología, pero no acude a consulta.

Según McClung, Brown, Diez, Resch, Caminis, Meisner, Bolognese, Goemaere, Bone, Zanchetta, Maddox, Bray & Grauer (2018) comentan, en el artículo “Effects of 24 months of treatment with Romosozumab followed by 12 months of Denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study”, sobre un estudio donde se evalúan 24 meses de tratamiento con romosozumab, la interrupción de romosozumab, alendronato seguido de romosozumab y romosozumab seguido de denosumab. Las mujeres posmenopáusicas analizadas estaban entre 55 a 85 años con una columna lumbar, cadera total o puntaje T del cuello femoral ≤ -2.0 y ≥ -3.5 . Se observó que romosozumab aumentó notablemente los porcentajes de columna lumbar y cuello femoral hasta el mes 24, donde dio mayores ganancias observadas con romosozumab. También se pudo observar que los eventos adversos fueron equilibrados entre los grupos de tratamiento hasta los 36 meses. Tras el estudio, se determinó que, al realizarlo, los efectos del tratamiento de romosozumab llegaban a ser reversibles, tras la interrupción, y los efectos pueden aumentar aún más con denosumab.

Según Cosman, Crittenden, Ferrari, Khan, Lane, Lippuner, Matsumoto, Milmont, Libanati & Grauer (2018), comentan, en el artículo llamado “FRAME study: the foundation effect of building bone with 1 year of Romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to Denosumab”, sobre los eficaz que puede ser el romosozumab como agente para formar hueso y, aparte de eso, obteniendo una disminución en la resorción ósea. El estudio fue realizado a lo largo de un año, donde se administró romosozumab una vez al mes, seguido de denosumab una vez cada seis meses. Se observó que los pacientes que recibieron romosozumab versus placebo, en el primer año, tuvieron significativamente menos fracturas vertebrales en el segundo año (reducción relativa del 81%), con menos fracturas observadas consistentemente en otras categorías de fracturas. Los resultados obtenidos determinaron que los datos recolectados respaldan el beneficio clínico de reconstruir la base esquelética con romosozumab, antes de la transición a la terapia antirresortiva.

Según Lewiecki, Dinavahi, Lazaretti-Castro, Ebeling, Adachi, Miyauchi, Gielen, Milmont, Libanati & Grauer(2019), y el estudio realizado sobre “One year of Romosozumab followed by two years of Denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study”, dicen que en el análisis realizado de fractura fundamental en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (FRAME), a las mujeres con un puntaje T de ≤ -2.5 en la cadera total o el cuello femoral se les administró placebo subcutáneo o romosozumab una vez al mes durante 12 meses, seguido de etiqueta abierta con denosumab subcutáneo cada 6 meses durante 12 meses adicionales. La diferencia sustancial en la DMO lograda durante 12 meses de tratamiento con romosozumab versus placebo se mantuvo durante el período de seguimiento, cuando ambos brazos de tratamiento recibieron denosumab. Se observó que la incidencia de los eventos adversos, incluidos los eventos adversos cardiovasculares graves que tiene este fármaco, son adjudicados positivamente, que pudieron ser equilibrados entre los grupos. Determinaron que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, a un año de romosozumab, obtuvieron un beneficio en la disminución de fractura persistente y un aumento continuo de la densidad de masa ósea.

La Fundación Internacional de Osteoporosis (FIO) (2020), en un artículo llamado “La FIO advierte acerca de no subestimar los peligros de la osteoporosis”, dice que las personas con osteoporosis pueden sufrir fracturas de huesos como consecuencia de un simple golpe o una caída estando parados desde su propia altura. En todo el mundo, las fracturas debido a la osteoporosis ocurren aproximadamente en una de cada tres mujeres, y uno de cada cinco hombres de 50 años o más, con una fractura cada 3 segundos. No debe subestimarse el peligro que representan, a una edad avanzada, las fracturas por osteoporosis en la calidad de vida y la independencia. Dentro del año de una fractura de cadera, el 33% de los pacientes se vuelven dependientes o requieren del cuidado de enfermeras en su casa, y hasta un 24% fallece. En mujeres de más de 45 años, las fracturas por osteoporosis causan que esta población esté más días en el hospital que cualquier enfermedad, incluso comparándolo con la diabetes, los ataques cardíacos o el cáncer de mama.

Según Martin, Sansalone, Cooper, Forwood & Pivonka (2020), comentan, en el artículo llamado “Assessment of romosozumab efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis: results from a mechanistic PK-PD mechanostat model of bone remodeling”, sobre la eficacia que tiene el romosozumab sobre la esclerotina para tratar la osteoporosis, en el cual realizaron un desarrollo de un modelo farmacocinético-farmacodinámico integral del efecto que tiene este fármaco de forma subcutánea sobre las personas que padecen de osteoporosis y que, aparte de eso, se encuentran en postmenopausia. Al realizar el modelo, se basaron en una población de células óseas que fueron desarrolladas recientemente, y que ese proceso de remodelación ósea se hiciera a escala tisular. Estos estudios se realizaron a lo largo de 12 meses, donde se observó un aumento de la densidad de masa ósea significativa, pero también hubo pérdida ósea rápida después de la interrupción del tratamiento, lo que dice que se pueden requerir algunas intervenciones adicionales con otros fármacos.

Antecedentes nacionales

A nivel nacional se consultaron las bibliotecas de la Universidad Iberoamericana (UNIBE), Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad de Costa Rica (UCR), y no se encontró evidencia de estudios

clínicos con referencia a esta investigación, los cuales puedan aportar información a este trabajo.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Sistema óseo

Definición

Según López (2013), en su artículo, comenta que el sistema óseo reúne los diversos huesos del esqueleto más los cartílagos, ligamentos y otros tejidos conjuntivos que sirven para estabilizarlos o interconectarlos. Los huesos son algo más que un mero soporte del que cuelgan músculos, pues sostienen el peso corporal y actúan junto a ellos en la producción de movimientos precisos y controlados. Sin una armazón ósea a la que sujetarse, las contracciones tan solo conseguirían acortar y engrosar los músculos. Con su intervención han de tirar del esqueleto para sentar, ponerse de pie, caminar o correr. El ser humano dispone de un sistema óseo formado por 206 huesos, que crecen y se desarrollan en la niñez y la adolescencia. Gracias a estos huesos, las personas pueden permanecer de pie y desplazarse.

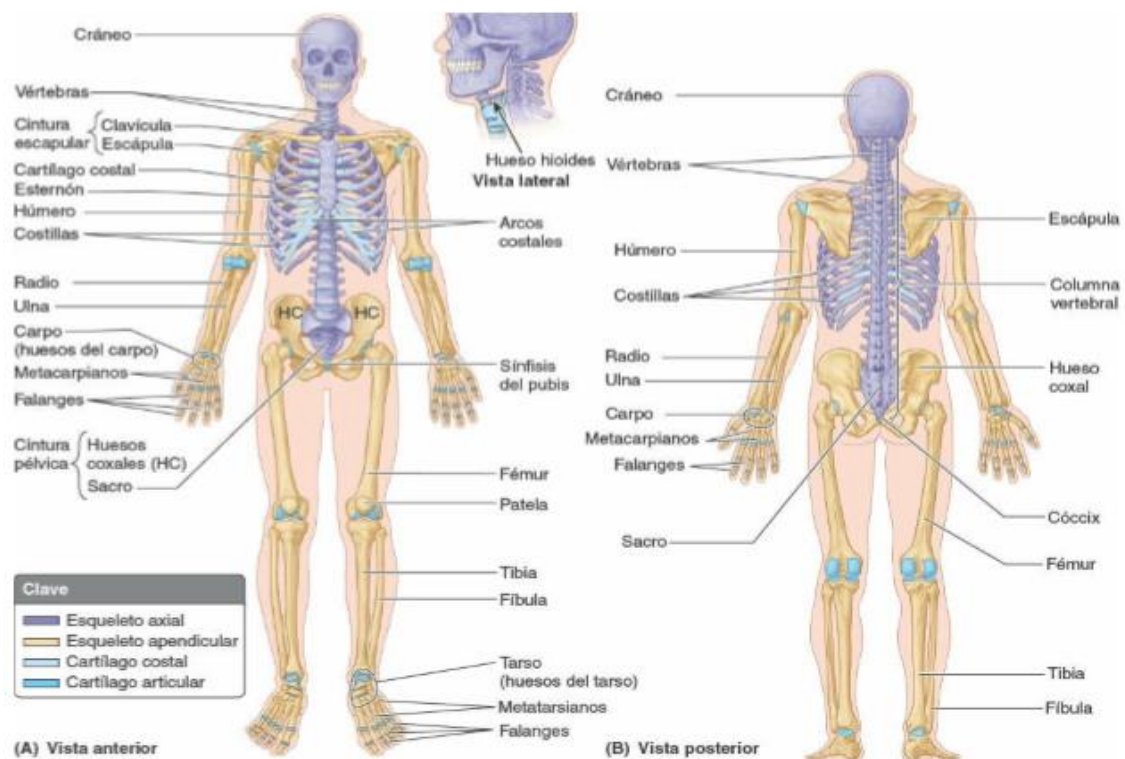
Alzate *et al.* (2015), por otro lado, mencionan que el hueso es un tejido conectivo especial, Se ha estimado, durante largo tiempo, que el esqueleto humano es una estructura invariable; no obstante es un órgano dinámico que interactúa con otros órganos y sistemas en una función celular continua; es una estructura que se renueva a sí misma constantemente, con una velocidad de renovación del 4% al año para hueso compacto y del 20% al año para hueso esponjoso, dependiendo de las fuerzas de tensión y distensión que impone la gravedad al esqueleto.

Estructura del hueso

También, Martini *et al.* (2009) dicen que el hueso, o tejido óseo, es uno de los tejidos conjuntivos de sostén. Al igual que otros de este grupo, el tejido óseo contiene células especializadas, y una matriz extracelular constituida por fibras proteínicas y sustancia fundamental. La matriz del tejido óseo es sólida y robusta, debido al depósito de sales cálcicas alrededor de las fibras proteínicas. El tejido óseo suele estar separado de los tejidos que lo rodean por un periostio fibroso. Cuando hay otro tejido a su alrededor, la superficie interna del hueso se encuentra revestida por un endostio celular.

Desde siempre se ha dicho que el esqueleto consta de dos partes, que son las principales (véase la figura 1); la primera es el esqueleto axial, que consta de los huesos de la cabeza (cráneo), el cuello (vértebras cervicales) y el tronco (costillas, esternón, vértebras y sacro) y sus cavidades vitales. La segunda es el esqueleto apendicular, que consta de los huesos de los miembros, entre los que se incluyen los que forman las cinturas escapular y pélvica. (Agur *et al.*, 2019).

Figura 1. Sistema Esquelético



Nota: Agur, Dalley & Moore (2019).

Martini *et al.* (2009) comentan que, en la matriz del hueso, casi las dos terceras partes de su peso corresponden al fosfato cálcico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Esta molécula interactúa con el hidróxido de calcio $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ para formar cristales de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Al producirse, los cristales también agregan otras sales de calcio, como el carbonato cálcico, e iones del tipo de sodio, magnesio y fluoruro. Estos componentes inorgánicos le dan al hueso la oportunidad de oponerse a la compresión. Alrededor de un tercio más de su peso procede de las fibras colágenas, que favorecen la resistencia ósea frente a la tensión. Los osteocitos y otros tipos celulares solo explican el 2% de la masa de un hueso típico.

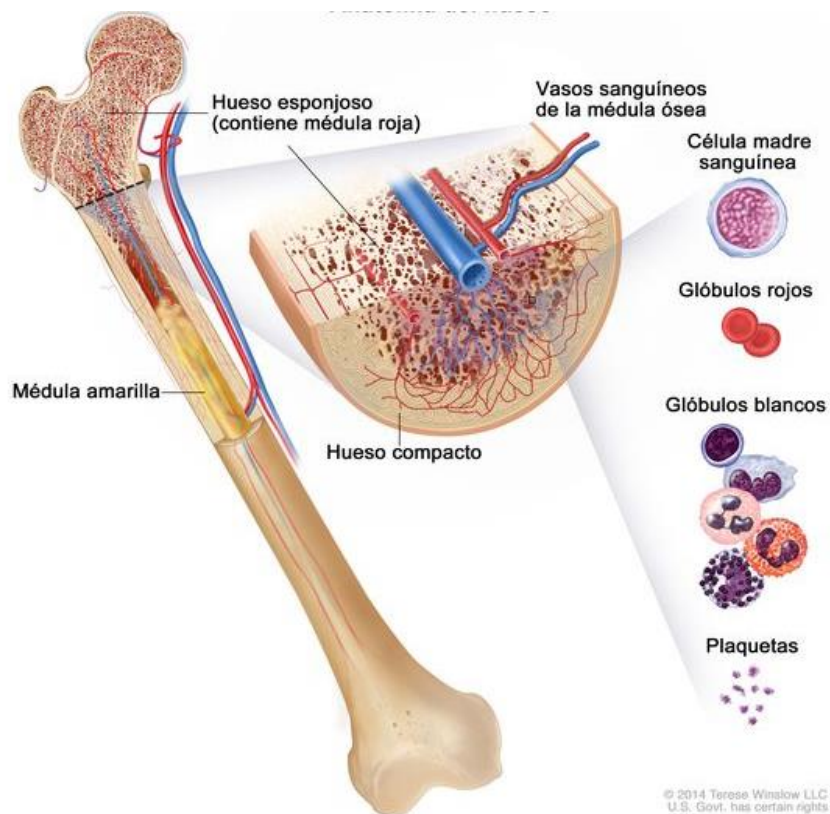
Por otro lado, Martini *et al.* (2009) también comentan que los cristales de fosfato cálcico son muy fuertes, pero relativamente rígidos. Pueden aguantar la compresión, pero es fácil que queden destrozados al verse expuestos a la flexión, la torsión o un impacto brusco. Las fibras colágenas poseen resistencia y flexibilidad. Pueden tolerar el estiramiento, la torsión y la flexión sin problemas, pero al comprimirlas, simplemente se salen de su posición. En el hueso, las fibras colágenas aportan un almacén orgánico para formar los cristales minerales. Los cristales de hidroxiapatita generan pequeñas láminas ubicadas al lado de las fibras colágenas. El resultado es una combinación de proteínas-cristales, dotada de propiedades intermedias entre las del colágeno y las de los cristales minerales puros.

El hueso está formado por una matriz orgánica compuesta principalmente por colágeno tipo I y una matriz inorgánica mineralizada (cristales de hidroxiapatita y fosfato cálcico). Según Caeiro *et al.* (2013), las fibras de colágeno que forman el hueso son el resultado de la unión mediante enlaces cruzados de una triple hélice de cadenas de este material. Esta estructura le confiere al hueso su resistencia a la tracción en sentido longitudinal, y es responsable en gran parte de la elasticidad del mismo.

Las propiedades biomecánicas que proporciona el colágeno dependen, a su vez, de las características ultraestructurales del mismo, como la cantidad y la orientación de sus fibras o la estabilidad de sus enlaces. En diversos estados patológicos, estas características se ven seriamente afectadas (principalmente la estabilidad de los enlaces). Por otro lado, los cristales se disponen en los huecos que quedan libres en la matriz orgánica, y son los

responsables de la rigidez del hueso y de su resistencia a la compresión, por lo que estas características dependerán de la cantidad de mineral, del grado de empaquetamiento y de la ordenación de los cristales alrededor de las fibras de colágeno. (Caeiro *et al.* 2013)

Figura 2. Anatomía del hueso



Nota: Caeiro *et al.* (2013).

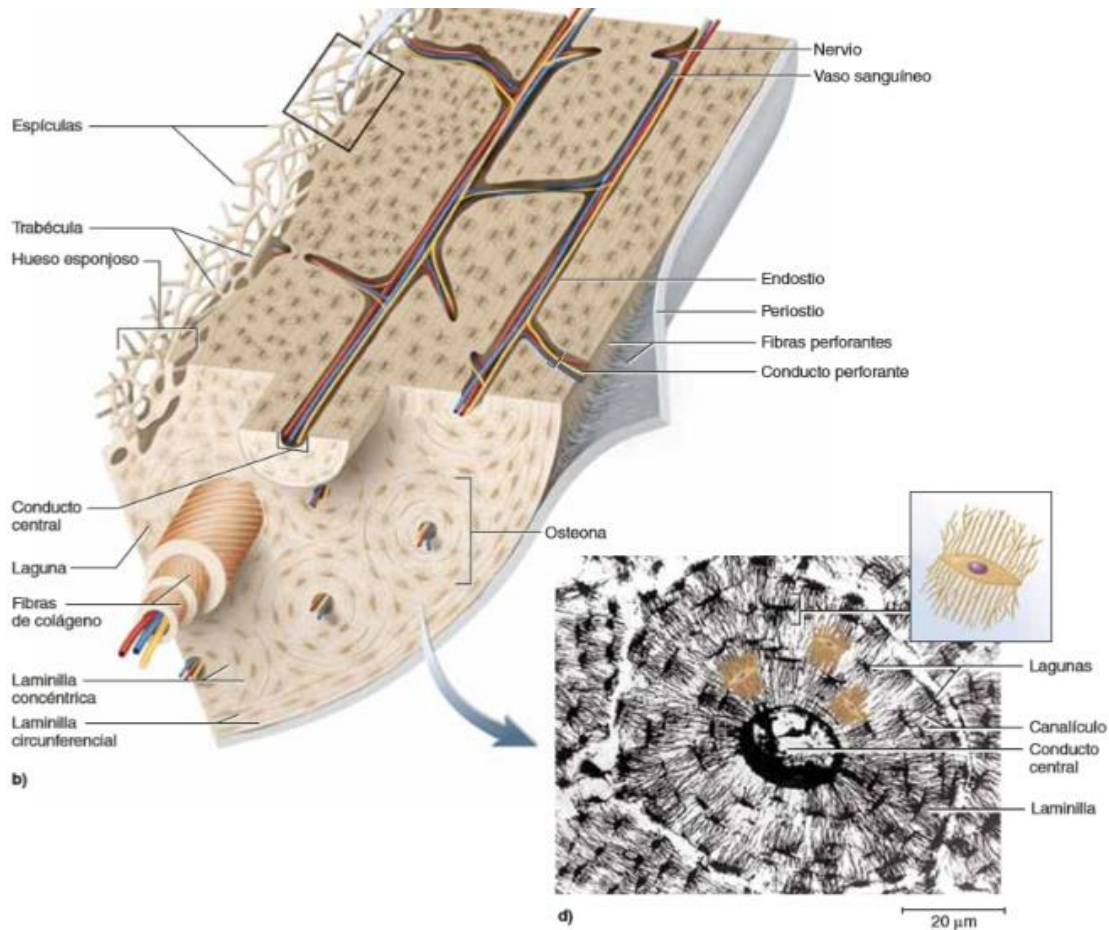
Histología del hueso

El total del esqueleto se compone de una masa del 80% hueso compacto y del 20% hueso esponjoso. El tejido óseo es una fuente de gran actividad secretora; participa tanto en procesos locales como a distancia, mediante la producción de diversas proteínas con actividad hormonal, e interviene en procesos tan variados como la función renal, el metabolismo energético y la homeostasis general del calcio y el fosfato. Macroscópicamente, el esqueleto humano conserva, de la mejor manera, las estructuras

esenciales que aloja, y proporciona la agilidad conveniente para realizar el desplazamiento del cuerpo sin gran trabajo muscular. (Alzate *et al.*, 2015).

En un estudio histológico del hueso compacto suelen usarse cortes secados, cortados con una sierra y reducidos a un grosor transparente. Este procedimiento destruye las células, pero revela detalles de la matriz, como laminillas concéntricas, que son capaces de enrollar la matriz con disposición central alrededor de un conducto central (de Havers u osteónico) y conectadas entre sí por un canalículo. Un conducto central y su laminilla constituyen una osteona (sistema de Havers), la unidad estructural básica de hueso compacto. En vistas longitudinales y reconstrucciones tridimensionales, puede observarse que una osteona es en realidad un cilindro de tejido que rodea un conducto central. A lo largo, los conductos centrales están unidos por pasajes transversales o diagonales llamados conductos perforantes (de Volkmann¹⁶); unos y otros están recubiertos con endostio. (Saladin, 2012).

Figura 3. La histología del tejido óseo

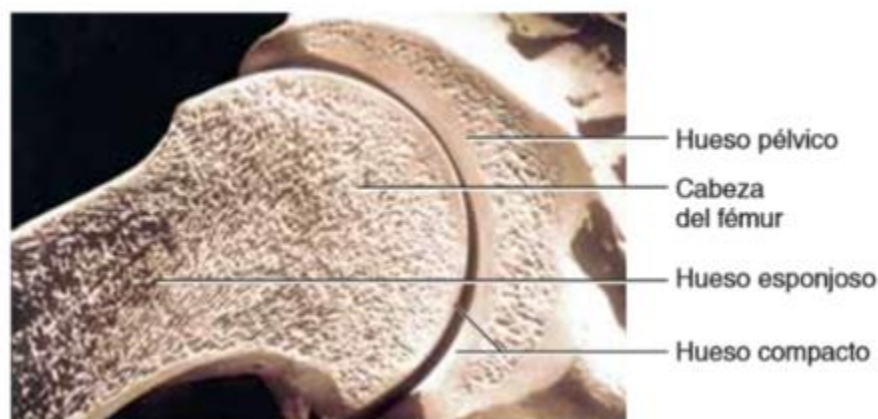


Nota: Saladin (2012).

Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica, donde se sitúan los osteocitos. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red, que delimitan cavidades areolares, en cuyo interior se encuentra la médula ósea. Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral. (Saladin, 2012).

Por otro lado, se habla del hueso esponjoso, que consta de una trama de delicadas astillas óseas denominadas espículas¹⁷ (bastones o espinas) y trabéculas¹⁸ (placas delgadas). Aunque está calcificado y es duro, se le llama así por su aspecto parecido a una esponja. Está cubierto con endostio, y permeado por espacios llenos de médula ósea. La matriz se organiza en laminillas, como las del hueso compacto, pero hay pocas osteonas. Aquí no son necesarios los conductos centrales, porque ningún osteocito se encuentra lejos de la médula. El hueso esponjoso está bien diseñado para impartir fuerza al hueso, con un peso mínimo. Sus trabéculas no están organizadas al azar, como parecería a primera vista, sino que se desarrollan a lo largo de las líneas de tensión del hueso. (Saladin, 2012).

Figura 4. Tipos de hueso



Nota: Saladin (2012).

Células óseas

En el hueso coexisten varios tipos de células. (Véase la tabla 1). Las células óseas se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (o *mesenchymal stem cells*). Desde los trabajos de Friedenstein, en 1976, se conoce que estas *stem cells* pueden dar origen a cinco estirpes celulares distintas: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos, en respuesta a diferentes señales moleculares que inician la cascada de activación de diferentes genes.

Tabla 1. Células óseas

ESTROMA MEDULAR	TEJIDO ÓSEO
Stem cells hematopoyéticas	Osteoblastos
Stem cells mesenquimales	Pre-osteoblastos
Adipocitos	Osteocitos
Macrófagos	Osteoclastos
Mastocitos	Pre-osteoclastos
Células endoteliales	Células linfoides

Nota: Hernández *et al.* (2006).

Por otra parte, Hernández *et al.* (2006) hablan sobre células inmaduras como los osteoblastos; son células grandes (20-30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Emiten procesos citoplasmáticos hacia la matriz, que comunican con la red de osteocitos y con osteoblastos vecinos. Los osteoblastos y osteocitos se comunican entre sí por proteínas transmembrana o integrinas, que actúan de enlace entre células o entre una célula y la matriz extracelular, permitiendo el paso de mensajeros como calcio, citoquinas o prostaglandinas. En estas células la conexión intercelular es la conexina.

Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día, y expresan una enzima característica, la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1-2 μm por día. Actualmente, se sabe que: sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso, dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, y median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas. (Hernández *et al.*, 2006)

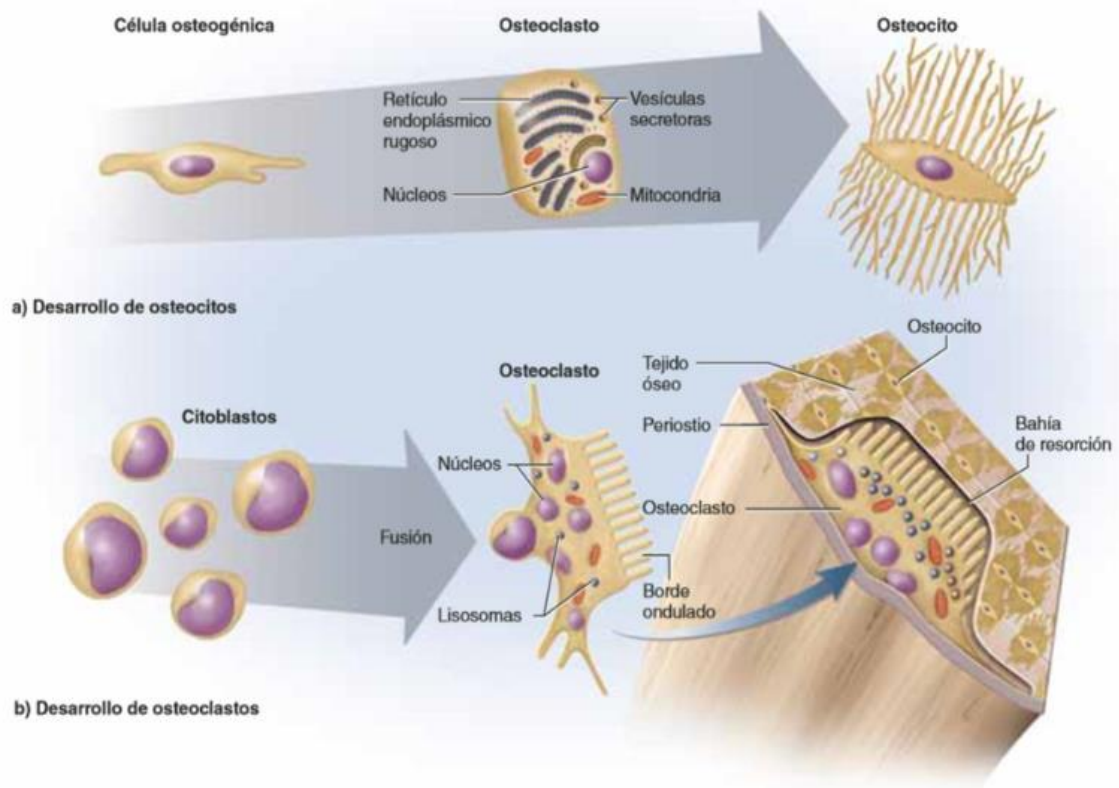
Con lo mencionado anteriormente, Hernández *et al.* (2006) también comentan que la vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis, transformarse en células limitantes o de revestimiento (*bone lining cells*) o en osteocitos (15%). Ambos tipos celulares representan estadios más avanzados de maduración. Las células limitantes son células elongadas y

planas, con un núcleo en forma de huso, sin apenas organelas. Pueden expresar los marcadores osteoblásticos anteriormente citados como sialoproteína ósea, osteopontina, osteonectina y fosfatasa alcalina, así como el receptor de parathormona (PTH). Permanecen a lo largo de la superficie endóstica, constituyendo, con el endostio, una capa protectora de la superficie ósea, que juega un papel importante en la activación del remodelado óseo.

Los osteocitos (osteón, hueso) son células maduras, que mantienen y controlan el contenido de proteínas y minerales que hay en la matriz a su alrededor. Tal como se verá en un próximo apartado, los minerales de la matriz están en un proceso de reciclado permanente. Cada osteocito dirige la liberación de calcio hacia la sangre a partir del hueso, así como el depósito de sales cálcicas en la matriz que los rodea. Los osteocitos ocupan pequeñas cavidades, llamadas lagunas, que se encuentran encajonadas entre las capas de matriz calcificada, que reciben el nombre de laminillas (*lamella*, lámina delgada). Existen unos canales denominados conductillos («conductos pequeños»), que irradian de una laguna a otra a través de la matriz, y en dirección hacia las superficies libres y los vasos sanguíneos adyacentes. Los conductillos, que contienen unas prolongaciones citoplásmicas delgadas, además de sustancia fundamental, conectan entre sí los osteocitos situados en lagunas contiguas. (Martini *et al.*, 2009).

Por otro lado, están los osteoclastos, que son unas células grandes multinucleadas, procedentes de las mismas células progenitoras de las que derivan los monocitos y los neutrófilos. Se encargan de segregar ácidos mediante la exocitosis de los lisosomas. Los ácidos disuelven la matriz ósea y liberan aminoácidos, junto al calcio y el fosfato almacenados. Este proceso de erosión, llamado osteólisis, eleva las concentraciones de calcio y de fosfato en los líquidos corporales. Los osteoclastos están siempre destruyendo matriz y soltando minerales, y los osteoblastos produciendo siempre nueva matriz que se une con rapidez a los minerales. Es muy importante mantener el equilibrio entre las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos; cuando el ritmo de eliminación de las sales cálcicas por los osteoclastos supera su depósito por los osteoblastos, los huesos se debilitan. Si predomina la actividad de los osteoblastos, los huesos se vuelven más sólidos y macizos. (Martini *et al.*, 2009).

Figura 5. Células óseas y su desarrollo



Nota: Saladin (2012).

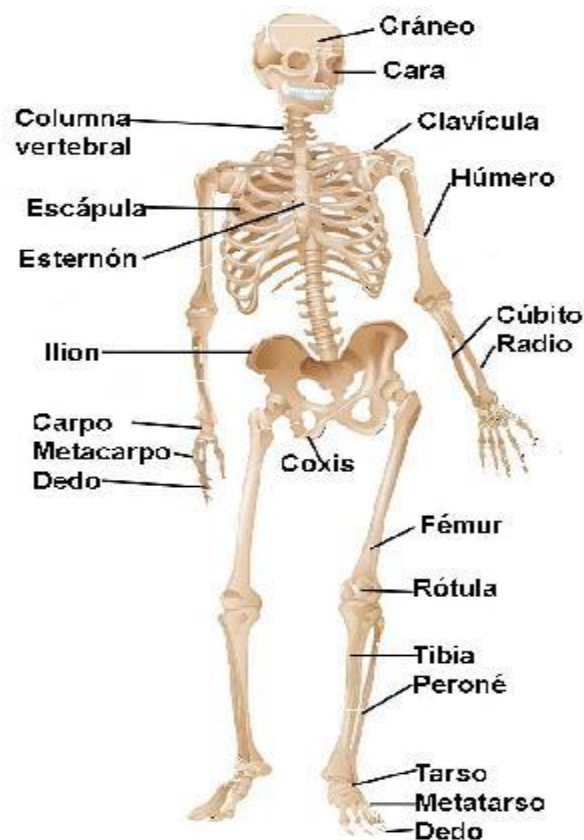
Función del hueso

El sistema óseo reúne los diversos huesos del esqueleto más los cartílagos, ligamentos y otros tejidos conjuntivos que sirven para estabilizarlos o interconectarlos. Martini *et al.* (2009) dicen que los huesos son algo más que un mero soporte del que cuelgan músculos, pues sostienen el peso corporal y actúan junto a ellos en la producción de movimientos precisos y controlados. Sin un almacén óseo al que sujetarse, las contracciones tan solo conseguirían acortar y engrosar los músculos. Con su intervención han de tirar del esqueleto para que sentarse, ponerse de pie, caminar o correr. El esqueleto cumple otras muchas funciones vitales; incluso algunas pueden resultar desconocidas, por lo que se comenzará este capítulo con un resumen de los principales cometidos que desempeña.

De acuerdo con Martini *et al.* (2009), textualmente hablan de que las funciones básicas de los huesos y esqueleto son:

1. Soporte: el sistema óseo ofrece apoyo estructural a todo el cuerpo. Cada hueso o cada grupo de huesos proporcionan un armazón sobre el que se fijan los tejidos blandos y los órganos.
2. Almacenamiento de minerales: las sales cálcicas del hueso representan una valiosa reserva mineral que mantiene las concentraciones normales de los iones de calcio y fosfato en los líquidos corporales: el calcio es el mineral más abundante del organismo humano. Cualquier cuerpo típico contiene 1-2 kg de calcio, con más del 98%, que se encuentra depositado en los huesos del esqueleto.
3. Producción de células sanguíneas: los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas se elaboran en la médula roja que rellena la cavidad interna de muchos huesos. El lugar que ocupa la médula ósea en cuanto a la formación de las células sanguíneas se describirá en los capítulos posteriores, dedicados al aparato cardiovascular y al sistema linfático.
4. Protección: los tejidos y los órganos más delicados suelen estar rodeados por elementos óseos. Las costillas protegen el corazón y los pulmones, el cráneo encierra el encéfalo, las vértebras resguardan la médula espinal, y la pelvis acoge los órganos digestivos y genitales más frágiles.
5. Apalancamiento: muchos huesos del esqueleto actúan como palancas. De esta forma, pueden modificar la magnitud y la dirección de las fuerzas generadas por los músculos estriados. Los movimientos provocados van desde la actividad fina en la yema de un dedo hasta los cambios potentes en la postura de todo el cuerpo. (p. 212).

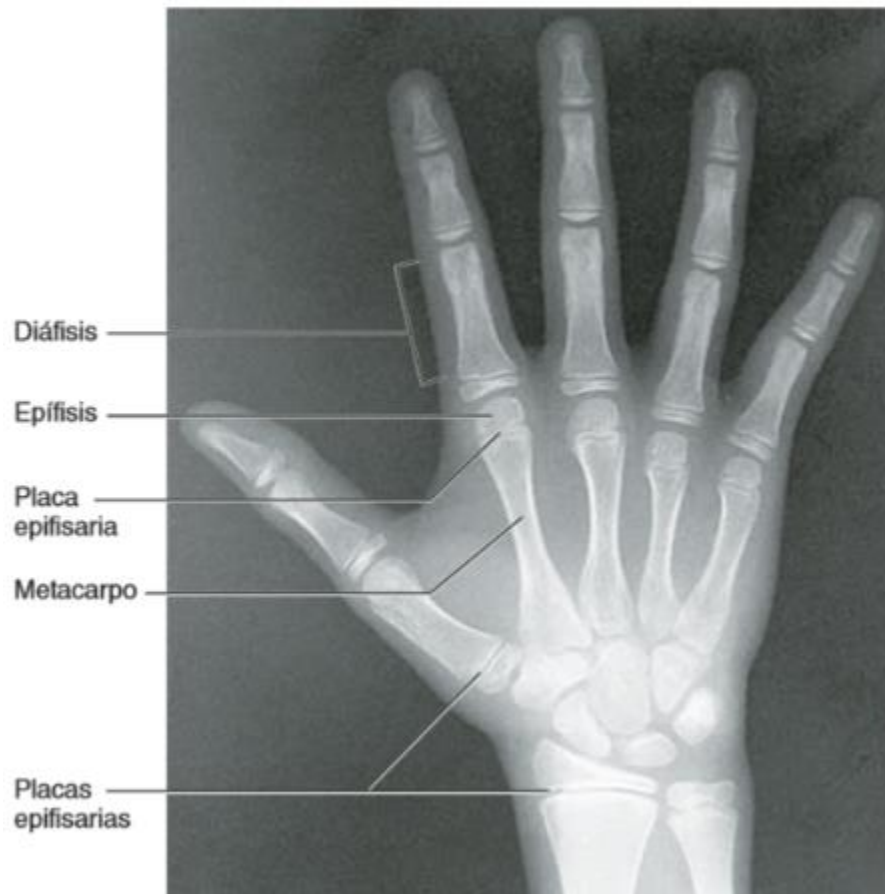
Figura 6. Huesos del cuerpo humano



Desarrollo y crecimiento óseo

Desde la infancia hasta la adolescencia, una placa epifisaria está presente en uno o ambos extremos de un hueso largo, en la unión entre la diáfisis y la epífisis. En una radiografía tiene el aspecto de una línea translúcida a lo largo del extremo de un hueso, ya que aún no está osificada. La placa epifisaria es una región de transición del cartílago al hueso, y funciona como una zona de crecimiento cuando los huesos se elongan. En este caso, el crecimiento es responsable del aumento de estatura de una persona. La placa epifisaria en la parte media está formada por el cartílago hialino típico y por una zona de transición en cada lado, donde el cartílago se reemplaza por el hueso. La zona de transición que da a la cavidad medular es la metáfisis. (Martini *et al.*, 2009).

Figura 7. Radiografía de la mano de un niño



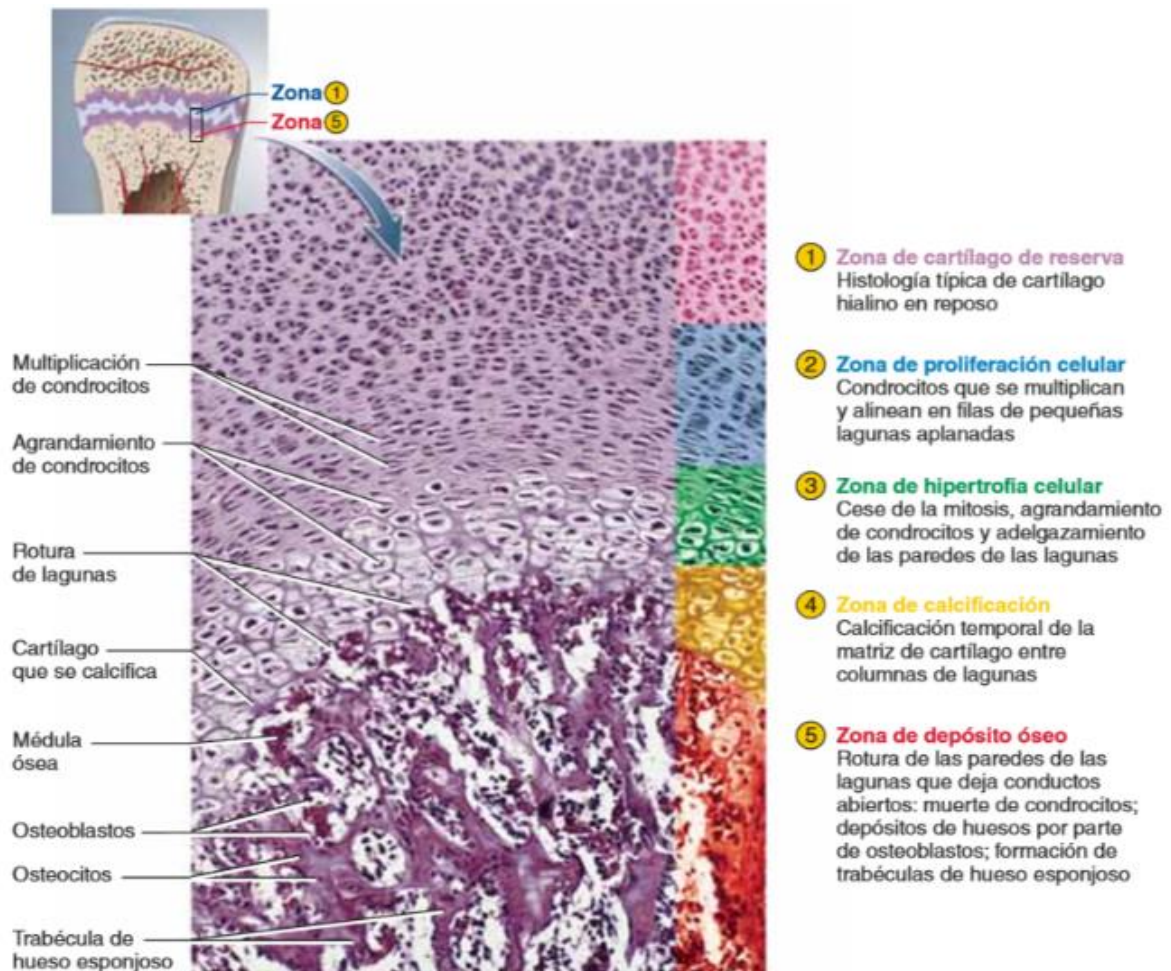
Nota: Saladin (2012).

Según Saladin (2012), se tiene una serie de pasos que se deben llevar a cabo para la transformación de cartílago en hueso:

1. Zona de cartílago de reserva. Esta región, que está más alejada de la cavidad medular, consta del típico cartílago hialino que todavía no muestra signos de transformación en hueso.

2. Zona de proliferación celular. Un poco más cerca de la cavidad medular, los condrocitos se multiplican y organizan en células longitudinales de lagunas aplanadas.
3. Zona de hipertrofia celular. A continuación, los condrocitos dejan de dividirse y empiezan a hipertrofiarse (agrandarse), de manera muy parecida a como lo hacen en el centro de osificación primaria del feto. Las paredes de la matriz entre lagunas se vuelven delgadas.
4. Zona de calcificación. Los minerales se depositan en la matriz, entre las células de lagunas y calcifican el cartílago. No son los depósitos de minerales permanentes del hueso, sino solo un soporte temporal para el cartílago que, de otra manera, se debilitaría pronto por el desdoblamiento de las lagunas alargadas.
5. Zona de depósito óseo. Dentro de cada célula, las paredes entre las lagunas se rompen y los condrocitos mueren. Esto convierte a cada célula en un conducto longitudinal, que de inmediato invade vasos sanguíneos y médula ósea de la cavidad medular. Los osteoblastos se alinean a lo largo de las paredes de estos conductos y empiezan a depositar láminas concéntricas de matriz, mientras los osteoclastos disuelven el cartílago calcificado. (p. 217).

Figura 8. Zonas de las metáfisis

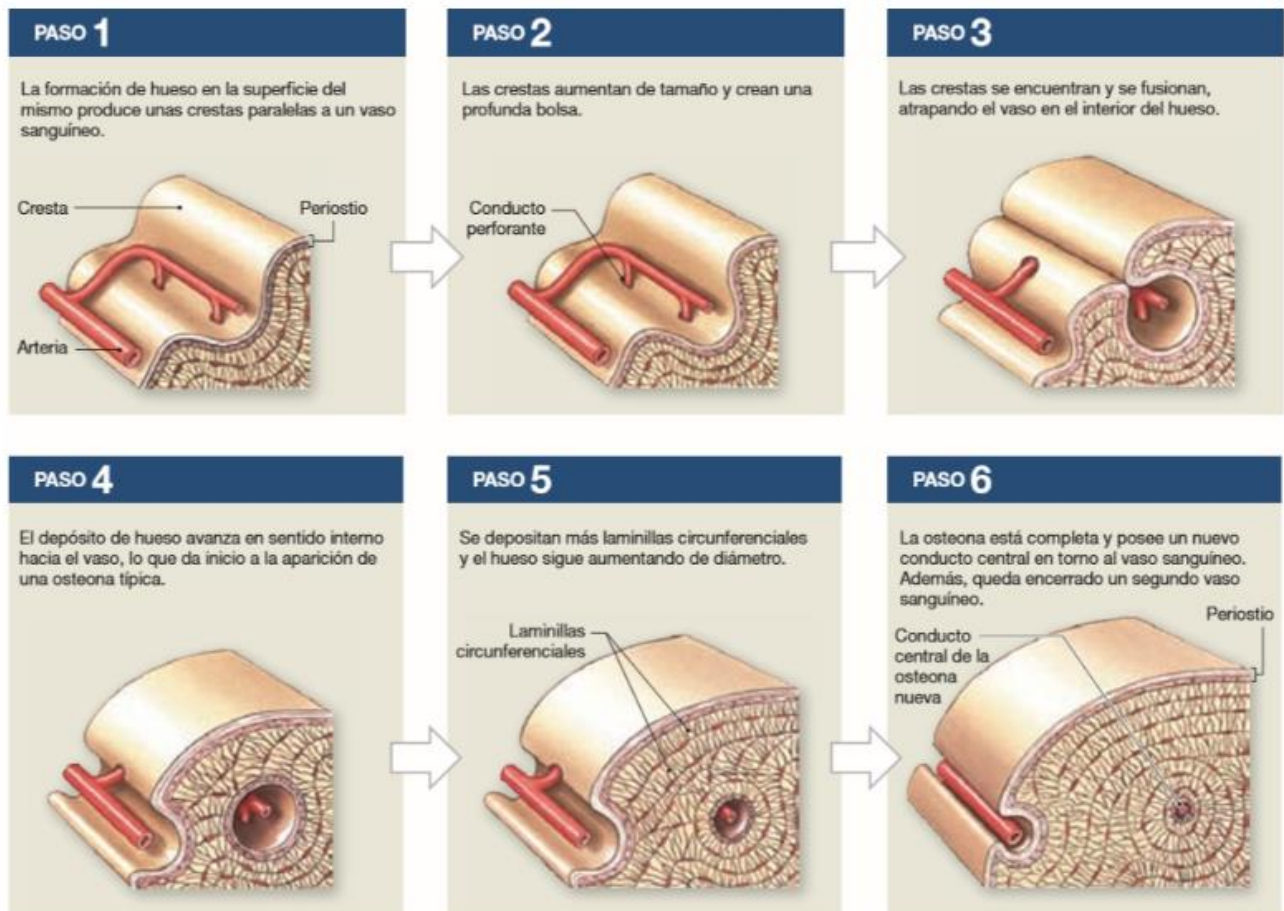


Nota: Saladin (2012).

Crecimiento en el diámetro de un hueso en desarrollo

Martini *et al.* (2009) dicen que el diámetro de un hueso aumenta mediante un mecanismo de crecimiento por aposición sobre su cara externa. En este proceso, las células osteoprogenitoras de la capa interna del periostio se diferencian en osteoblastos y añaden matriz ósea a su superficie. Esto agrega capas consecutivas de laminillas circunferenciales sobre la superficie externa del hueso. Con el paso del tiempo, las laminillas más profundas se reciclan y quedan sustituidas por las osteonas típicas del hueso compacto. Sin embargo, los vasos sanguíneos y las fibras colágenas del periostio pueden verse encerradas en la matriz, y esto es lo que pasa. Si así sucede, el proceso de crecimiento óseo por aposición es más complicado.

Figura 9. Etapas del crecimiento por aposición



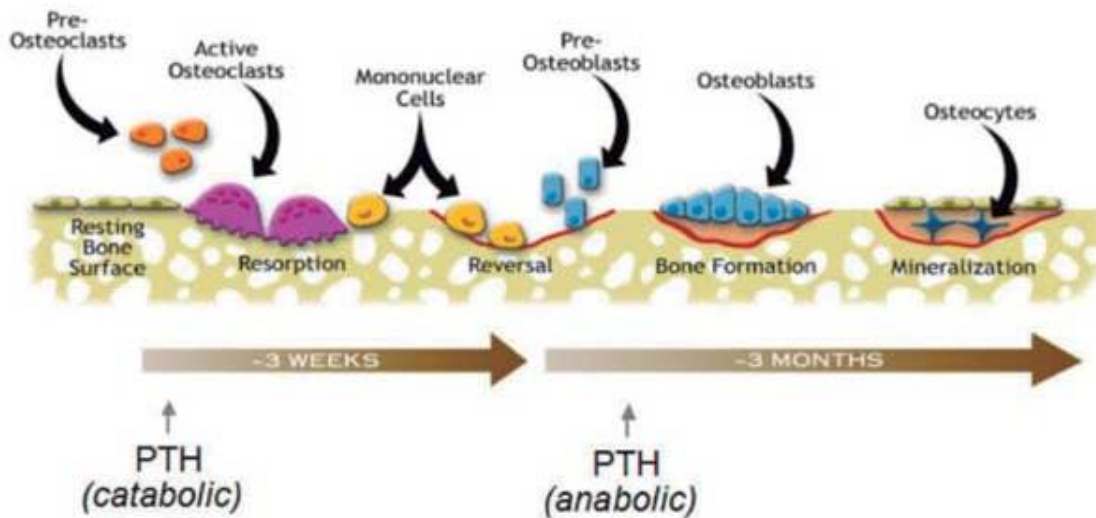
Nota: Martini *et al.* (2009).

Remodelación ósea.

Además de su crecimiento, los huesos se remodelan durante toda la vida mediante la absorción de hueso antiguo y depósito de nuevo. El remodelado óseo es un proceso de reestructuración del hueso existente, que está en constante formación y reabsorción. Este fenómeno equilibrado permite, en condiciones normales, la renovación de un 5-10% del hueso total al año. A nivel microscópico, el remodelado óseo se produce en las unidades básicas multicelulares, donde los osteoclastos reabsorben una cantidad determinada de hueso, los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan, para rellenar la cavidad previamente creada. En estas unidades hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos, que están regidos por una serie de factores, tanto generales como locales,

permitiendo el normal funcionamiento del hueso y el mantenimiento de la masa ósea. (Fernández, G. *et al.*, 2006).

Figura 10. Remodelación ósea



Nota: Fernández, G. *et al.*, 2006).

El proceso de remodelación ósea implica una serie de pasos que se inician a partir de un estímulo del tejido óseo, que puede ser inducido o provocado por una lesión. En el proceso para alargar un hueso reviste gran importancia saber que el mecanismo clave es la regeneración ósea (osteogénesis), el proceso natural que repara las fracturas. Aquí, con la ayuda de la cirugía y de un dispositivo ortopédico, se logra «confundir» al hueso y hacerlo crecer un milímetro diario en promedio. La homeostasis esquelética, también llamada homeostasis mineral del organismo, está regulada por interacciones entre órganos, células, factores de señal, hormonas y factores de crecimiento que actúan a nivel intra y extracelular para regular el metabolismo del calcio, el cual es fisiológicamente necesario para la formación y remodelado óseo a lo largo de la vida dentro de este. (Gutiérrez, 2008).

Gutiérrez (2008), en su artículo, también habla de las células mesenquimatosas pluripotenciales, que se diferencian directamente, en el seno del tejido conjuntivo, en células formadoras de hueso (osteoblastos) en respuesta a las moléculas de adhesión y los factores solubles de señal. Este tipo de formación ósea directa es lo que caracteriza el desarrollo del hueso intramembranoso (osificación intramembranosa). Existe también el proceso de osificación endocondral, en el cual las células mesenquimáticas siguen un camino hacia la estirpe celular condrogénica, en lugar de hacerlo hacia la osteogénica; el motivo tampoco está bien identificado, pero se especula que las BMP y la síntesis local de factores angiogénicos o angiogénicos, como el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), actúan en esas localizaciones, modulando la expresión del fenotipo celular hacia esta línea condrogénica.

El comienzo del proceso de remodelación está determinado por microfracturas sensadas por los osteocitos, o por estímulo hormonal u otros factores sobre las *lining cells* que recubren la superficie ósea. Estas células secretan RANKL (RANK ligando), proteína que activa al receptor RANK (receptor activador del factor nuclear kappa β) en los preosteoclastos. La interacción entre RANK y RANKL permite la diferenciación y maduración de osteoclastos activos capaces de reabsorber el tejido óseo. (Mandalalunis, 2006).

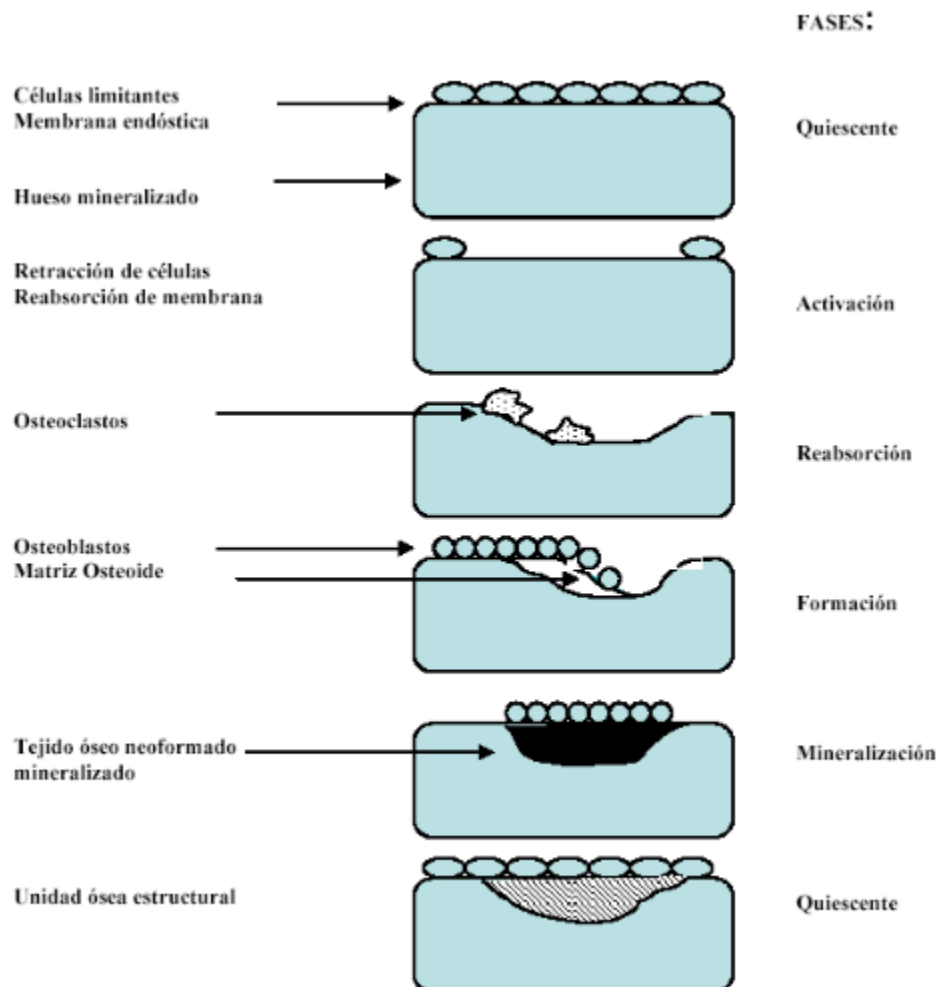
Los osteoclastos son células grandes (50 a 100 μm de diámetro), multinucleadas, con abundantes mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso mediante moléculas de adhesión; una vez adherido a la matriz, el osteoclasto desarrolla proyecciones de la membrana plasmática: el ribete en cepillo (*ruffled border*). Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases: primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y el ribete en cepillo. (Mandalalunis, 2006).

Los osteoblastos se reclutan en el sitio de remodelación bajo estímulos de diversos factores de crecimiento y secretan nueva matriz orgánica (osteoide). Luego de 11 días, el osteoide comienza a mineralizarse, y esto continúa hasta que se rellena totalmente la cavidad (aproximadamente 2 o 3 meses), completándose la remodelación ósea. Un

cierto número de los osteoblastos involucrados en la remodelación de la BMU pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse a osteocitos; otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento (superficies en reposo), y otra parte de ellos mueren por apoptosis. (Mandalalunis, 2006).

Gutiérrez (2008) comenta que donde se hace más evidente este proceso es en los centros de osificación primaria de los huesos largos, entre la epífisis y la metáfisis. En la metáfisis, los condrocitos en diferentes estadios de evolución se disponen ordenadamente en forma de columnas longitudinales, lo que permite el crecimiento del hueso en longitud a través de los centros de osificación secundaria, cuando los osteoblastos provenientes del pericondrio invaden los espacios dejados por los condrocitos degenerados e inician la formación ósea.

Figura 11. Fases del remodelado óseo



Nota: Fernández *et al.* (2006).

El tejido óseo sufre un recambio constante denominado remodelado óseo, lo que permite que el hueso se renueve y responda, a mediano y largo plazo, a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo. El remodelado óseo se lleva a cabo mediante el acoplamiento de los procesos de reabsorción (realizado por osteoclastos) y formación (realizado por osteoblastos). En la remodelación ósea no hay cambios ni en la estructura ni en el volumen óseo. El desacoplamiento del proceso inducido por diferentes factores lleva a enfermedades óseas, tales como osteoporosis, osteosclerosis, osteopetrosis y enfermedad ósea adinámica. (Mandalalunis, 2006).

Fracturas y su reparación

Hay diversas maneras de clasificar las fracturas de hueso. Una fractura por sobrecarga es una rotura causada por un traumatismo anormal en un hueso, como las fracturas que ocurren por caídas, deportes y combates militares. Una fractura espontánea es la rotura de un hueso debilitado por alguna otra enfermedad, como un cáncer óseo u osteoporosis, por lo general causada por una tensión que en otras circunstancias no fracturaría el hueso. Las fracturas también se clasifican de acuerdo con la dirección de la línea de fractura, si son abiertas y si un hueso se agrietó o rompió en partes. Por ejemplo, en una fractura sin desplazamiento, las partes óseas permanecen en una alineación anatómica apropiada, mientras que en una con desplazamiento por lo menos una pieza pierde su alineación respecto a las demás. (Saladin, 2012).

Figura 12. Radiografía de tipos de fracturas representativas



Nota: Saladin (2012).

Según Saladin (2012), una fractura sin complicaciones sana en casi 12 semanas, pero las complicadas toman más tiempo, y en personas de edad más avanzada el plazo de recuperación es más prolongado. El proceso de curación ocurre en las siguientes etapas:

1. Formación de hematoma y tejido de granulación: una fractura de hueso corta vasos sanguíneos del hueso y el periostio, y causa sangrado y formación de un coágulo sanguíneo (hematoma de fractura). Los

capilares sanguíneos crecen pronto en el coágulo, mientras que fibroblastos, macrófagos, osteoclastos y células osteogénicas invaden el tejido en los lados del periostio y la médula de la fractura. Las células osteogénicas se vuelven muy abundantes en un periodo de 48 horas después de la lesión.

2. Formación de un callo blando: los fibroblastos depositan colágeno en el tejido de granulación, mientras que algunas células osteogénicas se convierten en condroblastos y producen parches de fibrocartílago llamados callo blando.
3. Conversión en callo duro: otras células osteogénicas se diferencian en osteoblastos, que producen un collar óseo, el callo duro, alrededor de la fractura, que se pega a hueso muerto alrededor del sitio de la lesión, y actúa como una férula temporal para unir los extremos rotos o los fragmentos de hueso. Se requieren de 4 a 6 semanas para que se forme un callo duro. Durante este periodo, es importante que el hueso roto se inmovilice mediante tracción o una férula, para prevenir una nueva lesión.
4. Remodelación ósea: el callo duro persiste por 3 a 4 meses. Entre tanto, los osteoclastos disuelven pequeños fragmentos de hueso roto, y los osteoblastos depositan hueso esponjoso para unir la brecha entre los extremos rotos. Este hueso esponjoso se rellena poco a poco para convertirse en hueso compacto, de manera similar a la osificación intramembranosa. Por lo general, la fractura deja un ligero engrosamiento del hueso visible en las radiografías, pero en algunos casos la curación es tan completa que no es posible encontrar rastros de la fractura. (pp. 226-227).

Figura 13. Curación de una fractura de hueso



Nota: Saladin (2012).

Patologías

El proceso de envejecimiento conlleva una serie de cambios fisiológicos y estructurales sobre el organismo a todos los niveles. En concreto, uno de los sistemas que más afectado se ve con la edad, y cuya afectación resulta más incapacitante, es el sistema osteoarticular. El 81% de los mayores de 65 padece algún tipo de alteraciones en los huesos, aumentando hasta el 93% en mayores de 85 años. En general, estos problemas aparecen más en mujeres que en hombres, debido a factores ligados al sexo (como la osteoporosis) o al mero hecho de que ellas son más longevas. (Ferri, 2017).

Cáncer de huesos

Ferri (2017) habla sobre lo raro que es, que un cáncer empiece su desarrollo en el hueso. Es más común que el cáncer se haya diseminado al hueso desde otras partes del cuerpo. El cáncer de hueso puede originarse en cualquier hueso del cuerpo, pero en la mayoría de los casos afecta la pelvis o los huesos grandes de los brazos y las piernas. El

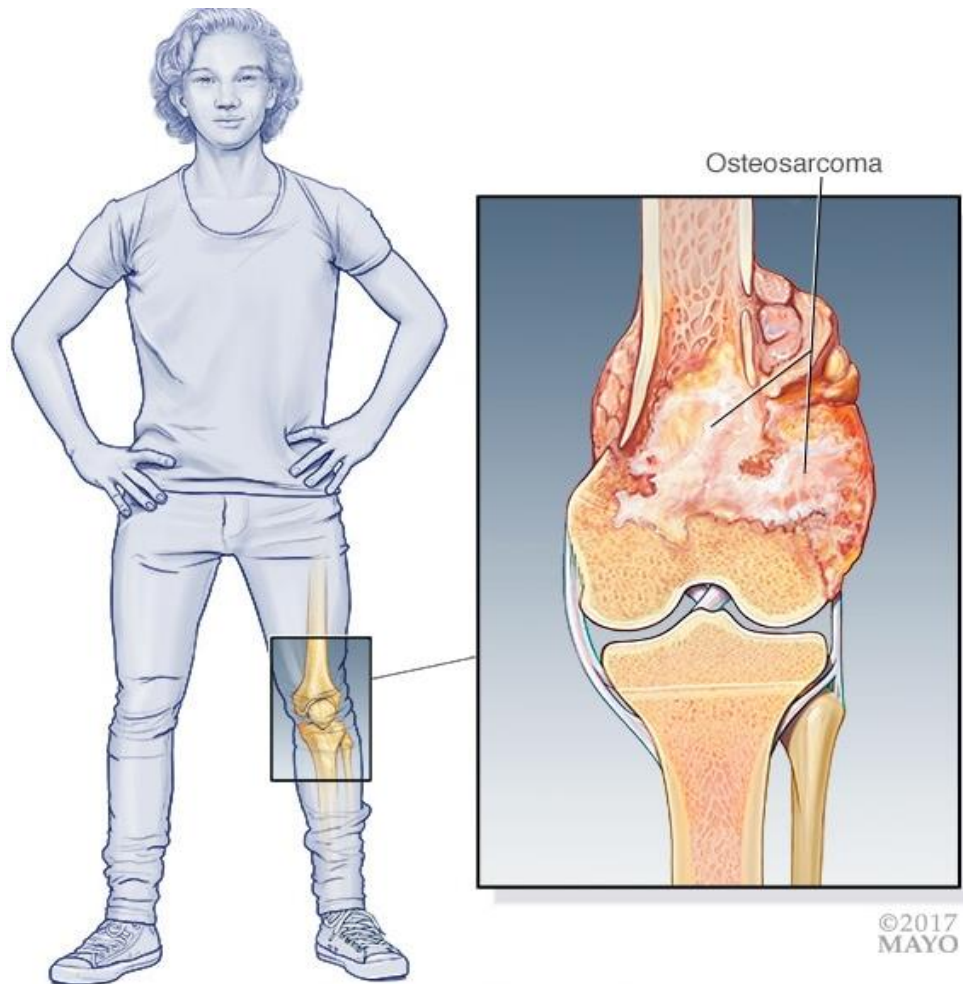
cáncer de hueso es poco frecuente: representa menos del 1% de todos los tipos de cáncer. De hecho, los tumores óseos no cancerosos son mucho más frecuentes que los cancerosos. El término “cáncer de hueso” no incluye los tipos de cáncer que se originan en otra parte del cuerpo y se propagan (hacen metástasis) a los huesos. En cambio, a esos tipos de cáncer se los denomina según dónde se originaron, por ejemplo, cáncer de mama que hizo metástasis en los huesos. Algunos tipos de cáncer de hueso se manifiestan sobre todo en los niños, mientras que otros afectan principalmente a los adultos. La extirpación quirúrgica es el tratamiento más frecuente, pero también pueden usarse quimioterapia y radioterapia.

Ferri (2017) menciona sobre los tipos de cáncer de hueso que existen:

1. El condrosarcoma es un tipo de cáncer poco frecuente que suele comenzar en los huesos, pero a veces puede presentarse en los tejidos blandos cerca de los huesos. Las ubicaciones más frecuentes de los tumores de condrosarcoma son la pelvis, la cadera y los hombros. Con bastante menos frecuencia, afectan la base del cráneo. La característica distintiva del condrosarcoma es que las células producen cartílago. Algunos tipos de condrosarcoma crecen lentamente y, siempre que se los extirpe por completo, presentan un riesgo bajo de expandirse a otros órganos y huesos. Otros tipos crecen rápidamente y presentan un riesgo elevado de metástasis. (p. 12).
2. El osteosarcoma es un tipo de cáncer de hueso que comienza en las células que forman los huesos. El osteosarcoma se encuentra con mayor frecuencia en los huesos largos más a menudo en las piernas, pero a veces en los brazos, pero puede comenzar en cualquier hueso. En casos muy raros, ocurre en el tejido blando fuera del hueso. El osteosarcoma tiende a ocurrir en adolescentes y adultos jóvenes. El tratamiento generalmente incluye quimioterapia, cirugía y, algunas veces, radioterapia. (p. 13).
3. El sarcoma de Ewing es un tipo raro de cáncer que se produce en los huesos o en el tejido blando alrededor de los huesos. El sarcoma de Ewing suele comenzar en los huesos de la pierna y en la pelvis, pero

puede ocurrir en cualquier hueso. Con menos frecuencia, comienza en los tejidos blandos del pecho, el abdomen, las extremidades u otros lugares. El sarcoma de Ewing es más común en niños y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad. (p. 14).

Figura 14. Tipo de cáncer (osteosarcoma)



Nota: Ferri (2017).

Artritis

El Instituto Nacional de la Salud (NIH) en el 2017, menciona que la artritis es una inflamación de las articulaciones. Aunque esta inflamación es un síntoma o señal y no un

diagnóstico específico, el término “artritis” se usa a menudo para describir cualquier problema médico que afecta las articulaciones.

Tabla 2. Tipos de artritis más comunes

La espondilitis anquilosante	Es el tipo de artritis que afecta la columna vertebral. A menudo se presentan síntomas como enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor en la columna vertebral o en la articulación, donde la parte inferior de la columna se une al hueso pélvico.
La gota	Se da cuando se acumulan cristales en las articulaciones. Por lo general, afecta el dedo gordo del pie, pero hay muchas otras articulaciones que también podrían verse afectadas.
La artritis juvenil	Es el término que se usa para la artritis que se presenta en niños. La artritis ocurre por inflamación de las articulaciones.
La osteoartritis	Comienza con la edad, y frecuentemente afecta los dedos, las rodillas y las caderas. A veces este tipo de artritis aparece después de una lesión o un golpe en la articulación.
La artritis psoriásica	Este tipo de artritis afecta la piel, las articulaciones y las áreas donde los tejidos se unen al hueso, provocando parches de piel escamosa, roja y blanca.
La artritis reactiva	Hay hinchazón o dolor en una articulación, causado por una infección en el cuerpo. También se pueden poner los ojos rojos e hinchados, y puede causar daño en el tracto urinario.
La artritis reumatoide	Ocurre cuando el sistema de defensa del cuerpo no funciona bien. Afecta las articulaciones, los huesos, y también puede afectar los órganos y sistemas internos.

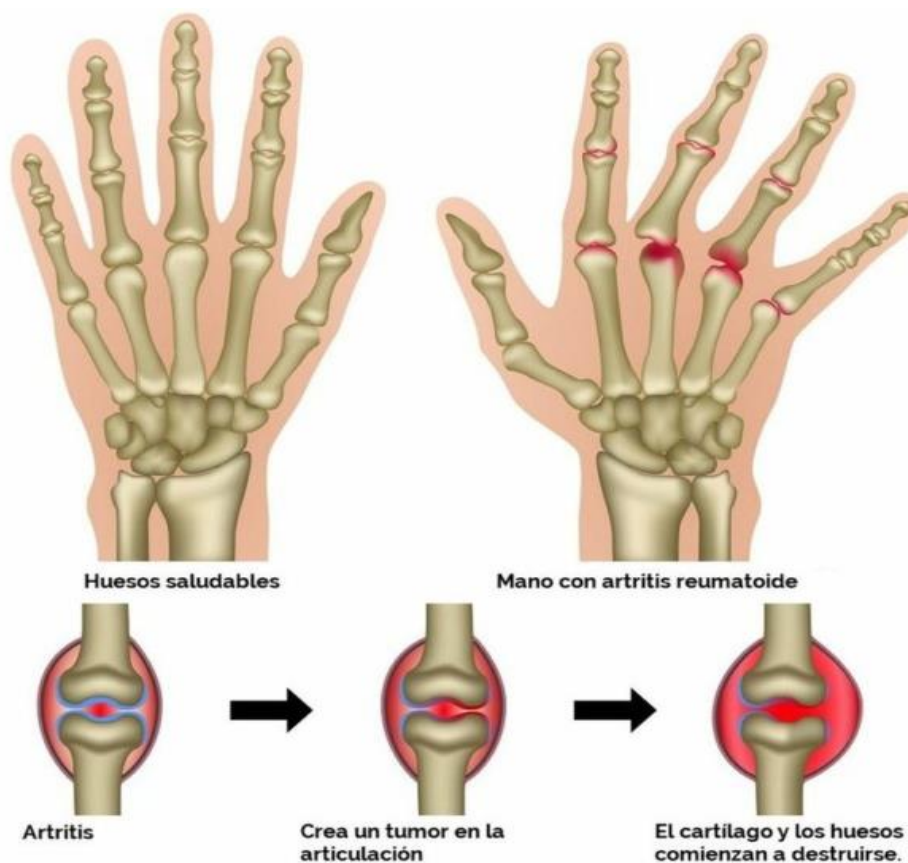
Nota: Elaboración propia, a partir de datos de NIH (2017).

Por otro lado, Saladin, en el 2012, menciona que la artritis es un concepto bastante amplio para el dolor e inflamación de una articulación, y abarca más de cien enfermedades diferentes de causas bastantes desconocidas. En todas sus formas, es la enfermedad discapacitante más común en los Estados Unidos de América; la mayoría de las personas, principalmente las de mayor edad, desarrollan algún grado de artritis. Así mismo, se destaca que la forma más común de artritis es la osteoartritis, que también es llamada “artritis de desgaste”. A medida que las articulaciones envejecen, el cartílago articular se suaviza y se degenera. La osteoartritis afecta sobre todo los dedos de las manos, las articulaciones intervertebrales, la cadera y las rodillas. Conforme esta avanza, el cartílago articular se pierde por desgaste, y el tejido óseo expuesto desarrolla brotes que crecen en la cavidad articular, impidiendo el movimiento, y causan dolor.

Según Saladin (2012), la artritis involucra la degradación de las estructuras articulares, particularmente del cartílago. El cartílago normal protege una articulación, y permite que esta se mueva de forma suave. El cartílago también absorbe el golpe cuando se ejerce presión sobre la articulación, como sucede cuando se camina. Sin la cantidad usual de cartílago, los huesos bajo el cartílago se dañan y se rozan. Esto causa dolor, hinchazón (inflamación) y rigidez. Otras estructuras articulares afectadas por la artritis incluyen:

- El sinovio.
- El hueso adjunto a la articulación.
- Los ligamentos y los tendones.
- El recubrimiento de los ligamentos y los tendones (bursa).

Figura 15. Artritis reumatoide



Nota: Saladin (2012).

Según Martini (2009), los factores de riesgo de la artritis comprenden lo siguiente:

- Antecedentes familiares. Algunos tipos de artritis son hereditarios, por lo que es probable que contraigas artritis si tus padres o hermanos tienen este trastorno. Tus genes pueden hacerte más vulnerable a los factores ambientales que pueden desencadenar artritis.
- La edad. El riesgo de muchos tipos de artritis, entre ellos la artrosis, la artritis reumatoide y la gota, aumenta con la edad.
- El sexo. Las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar artritis reumatoide, mientras que la mayoría de las personas que tienen gota, otro tipo de artritis, son hombres.

- Lesión articular previa. Las personas que se han lesionado una articulación, tal vez mientras hacían deporte, con el tiempo tienen más probabilidades de contraer artritis en esa articulación.
- Obesidad. El peso extra fuerza las articulaciones, en especial las rodillas, caderas y columna. Las personas con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar artritis. (p. 201).

Paget.

Según (NIH, 2017), la enfermedad ósea de Paget es un trastorno crónico (de larga duración) que hace que los huesos crezcan y se debiliten más de lo normal. Por lo general, la enfermedad afecta solo a uno o a pocos huesos. Muchas de las personas que tienen la enfermedad de Paget no presentan síntomas. Sin embargo, los cambios en los huesos pueden causar:

- Dolor en los huesos.
- Huesos deformes.
- Huesos rotos (fracturas).
- Problemas en las articulaciones cercanas a los huesos con la enfermedad.

Figura 16. Enfermedad de Paget



Nota: NIH (2017).

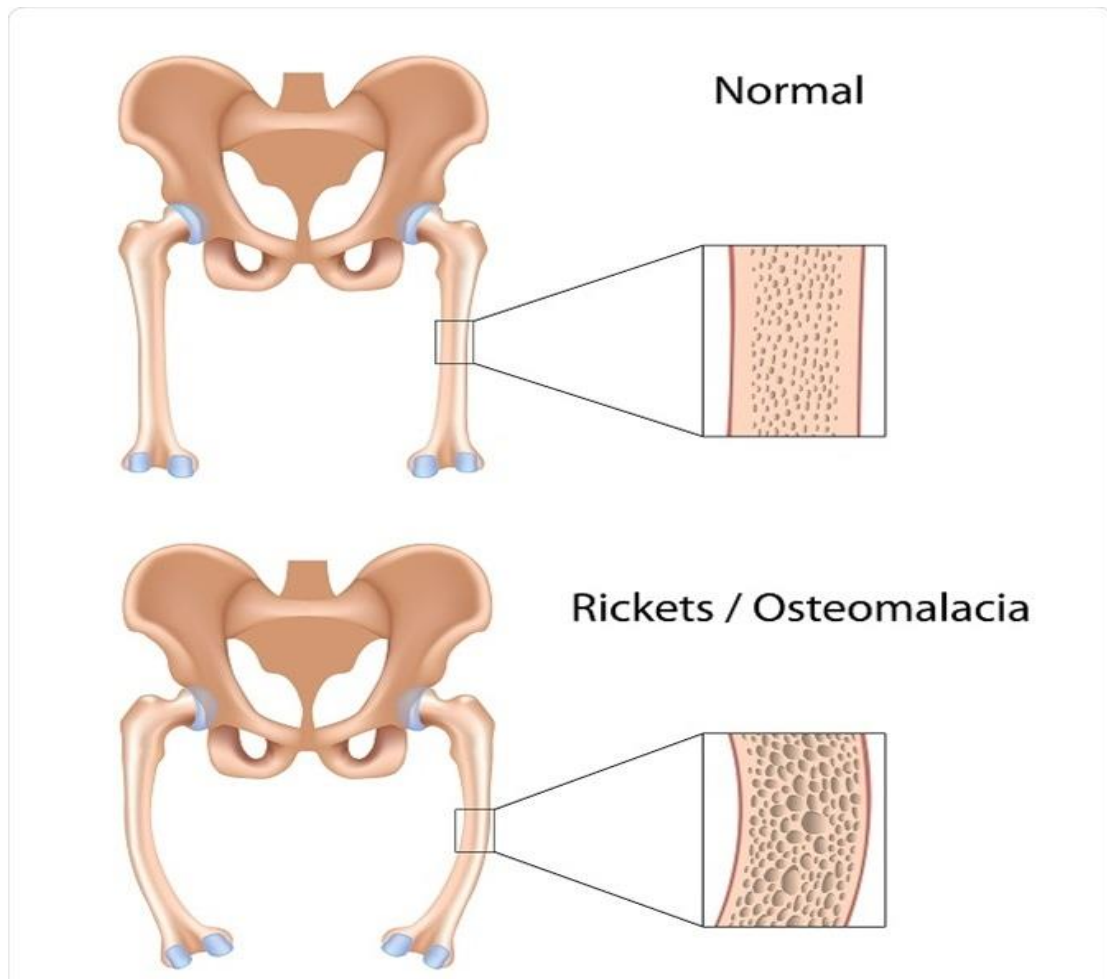
Con tratamiento, muchas personas pueden controlar sus síntomas, aliviar el dolor y controlar los efectos de la enfermedad. Los tratamientos pueden incluir medicamentos, cirugía y cambios en el estilo de vida, tales como ejercicios y una dieta rica en calcio y vitamina D, para mejorar la salud de los huesos. Las personas con la enfermedad de Paget deben mantener un peso saludable, evitar caídas, no fumar y solo beber alcohol con moderación. Los médicos no saben cuáles son las causas de la enfermedad ósea de Paget. Sin embargo, los cambios en los genes aumentan las posibilidades de presentarla. Además, ciertos virus pueden ocasionarla en personas que ya tienen factores de riesgo para esta enfermedad.

Raquitismo

El raquitismo es el ablandamiento y debilitamiento de los huesos en los niños, generalmente debido a una deficiencia extrema y prolongada de vitamina D. Algunos problemas hereditarios poco frecuentes también pueden causar raquitismo. La vitamina D ayuda al cuerpo del niño a absorber el calcio y el fósforo de los alimentos. La falta de suficiente vitamina D dificulta el mantenimiento de los niveles adecuados de calcio y fósforo en los huesos, lo cual puede causar raquitismo. La adición de vitamina D o calcio a la dieta generalmente corrige los problemas óseos asociados con el raquitismo. Cuando el raquitismo se debe a otro problema médico de fondo, el niño podría necesitar medicamentos adicionales u otro tratamiento. Algunas de las deformidades óseas que provoca el raquitismo podrían requerir cirugía correctiva. Los trastornos hereditarios poco frecuentes relacionados con los bajos niveles de fósforo, el otro componente mineral del hueso, podrían requerir otros medicamentos. (Lambert, 2018).

Los signos y síntomas del raquitismo pueden incluir los siguientes:

- Retraso en el crecimiento.
- Retraso en las habilidades motoras.
- Dolor en la columna vertebral, la pelvis y las piernas.
- Debilidad muscular.

Figura 17. Hueso con raquitismo

Por otro lado, Lambert, en el 2018, también menciona que algunos niños nacen con afecciones médicas que afectan la manera en que sus cuerpos absorben la vitamina D, o bien las desarrollan después. Algunos ejemplos incluyen:

- Celiaquía.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Fibrosis quística.
- Problemas renales.
- Factores de riesgo-

Lambert también comenta que algunos de los factores que pueden aumentar el riesgo de un niño de padecer raquitismo incluyen los siguientes:

- Piel oscura. La piel oscura tiene más pigmento melanina, que disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D a partir de la luz solar.
- Deficiencia de vitamina D de la madre durante el embarazo. Un bebé nacido de una madre con gran deficiencia de vitamina D puede nacer con signos de raquitismo o desarrollarlos a los pocos meses de nacer.
- Latitudes septentrionales. Los niños que viven en lugares geográficos donde hay menos luz solar corren un mayor riesgo de padecer raquitismo.
- Nacimiento prematuro. Los bebés que nacen antes de la fecha de parto prevista tienden a presentar niveles más bajos de vitamina D, porque tienen menos tiempo para recibir la vitamina de sus madres en el útero.

Osteoporosis

Menchén *et al.* (2005) mencionan, en su artículo, que la osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso, caracterizada por una disminución de la masa ósea, que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical, y que da lugar a una disminución de la resistencia del mismo, con un incremento del riesgo de fracturas. Es la enfermedad ósea más común, que se caracteriza por una pérdida considerable de densidad ósea. Esta patología afecta sobre todo al hueso esponjoso, porque tiene mayor actividad metabólica que el denso, así como más superficie expuesta a los osteoclastos que disuelven hueso. Como resultado, los huesos se vuelven quebradizos, y quedan sujetos de manera excesiva a fracturas espontáneas, por tensiones tan ligeras como sentarse con cuidado.

Figura 18. Osteoporosis de la espina dorsal



Nota: Menchén *et al.* (2005).

Según el NIS (2017), comenta que a la osteoporosis se le conoce como "la enfermedad silenciosa", ya que puede ser que la persona no presente síntomas. Es posible que ni siquiera sepa que tiene la enfermedad hasta que se le rompa un hueso. Las fracturas pueden suceder en cualquier hueso, pero ocurren con más frecuencia en: las caderas, las vértebras de la columna, la muñeca. La osteoporosis se presenta en personas de ambos sexos y en todas las edades, desde la adolescencia hasta la vejez. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas, de raza blanca, son quienes corren mayores riesgos. En contraste con los hombres y con las mujeres de raza negra, tienen menos densidad ósea; las mujeres de raza blanca empiezan a perderla antes (es posible que desde los 35 años de edad) y lo hacen con mayor rapidez.

Etiología

Por otro lado, Menchén *et al.* (2005) también mencionan que la osteoporosis es una enfermedad sistémica, en la que contribuyen numerosos factores:

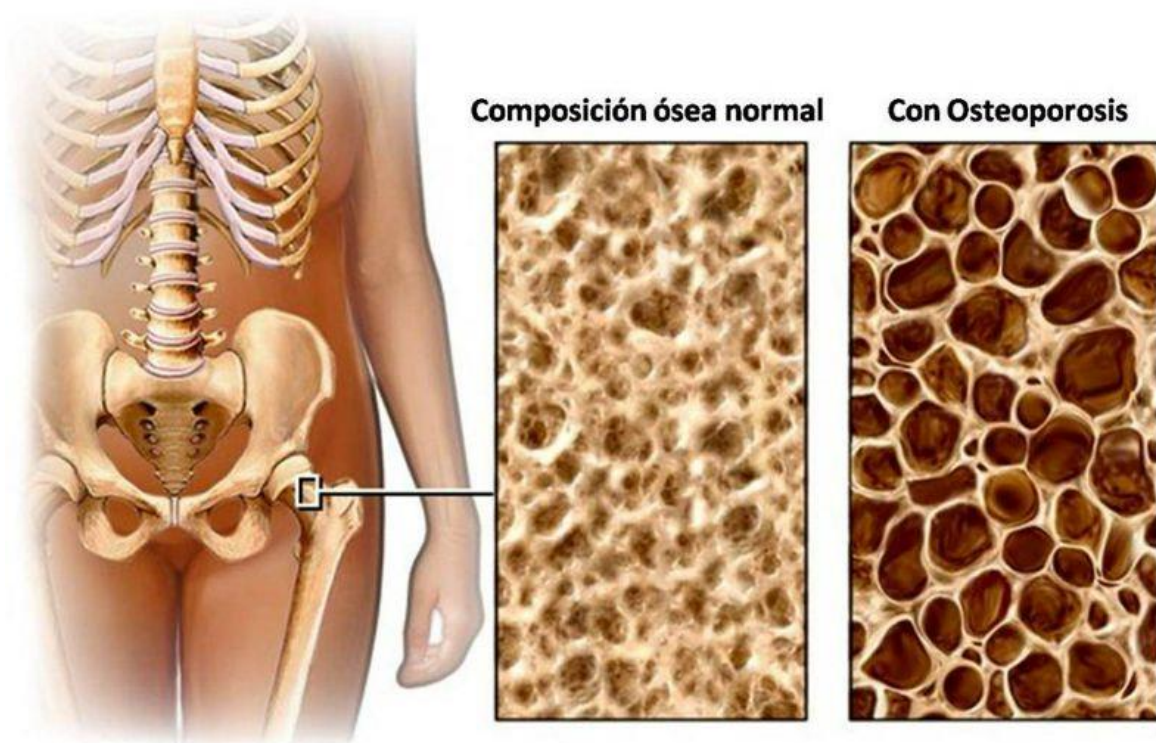
Tabla 3. Etiología de la osteoporosis

Factores genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares. • Raza negra.
Factores nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto directo sobre la mineralización: calcio, fósforo, magnesio, vitamina D, vitamina K, vitamina C, zinc, cobre, magnesio. • Efecto sobre la composición corporal. • Descenso asociado a la actividad física. • Efecto sobre determinados ejes hormonales.
Sedentarismo	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a la edad. • Por inmovilización. • Por malnutrición.
Hábitos tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol: efecto sobre osteoblasto o déficit nutricional asociado. • Tabaco: alteración del metabolito estrogénico.
Causas endocrinológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo. • Exceso de corticoides. • Hiperparatiroidismo. • Hipertiroidismo. • Diabetes mellitus.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides. • Heparinas. • Ciclosporina. • Hormonas tiroideas. • Litio. • Quimioterapia antineoplásica.
Otras patologías	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades gastrointestinales. • EPOC.

Nota: Elaboración propia, a partir de datos de Menchén *et al.* (2005).

Además de la densidad mineral ósea, existen parámetros bioquímicos que ofrecen información acerca del proceso de remodelamiento óseo. La disminución de la masa ósea se debe a un desequilibrio entre la resorción y formación ósea dentro de cada unidad de remodelamiento, así como a un aumento en la frecuencia de activación de dichas unidades. Se puede realizar una aproximación del grado de resorción o formación del hueso valorando la actividad enzimática de las células osteoblásticas y osteoclasticas. (Tabla V). Los marcadores de resorción ósea han demostrado ser capaces de predecir el riesgo de fractura independientemente de la masa ósea, así como valorar, de forma precoz, la respuesta al tratamiento. (Menchén *et al.*, 2005).

Figura 19. Comparación de hueso sano con hueso enfermo



Nota: (Menchén *et al.*, 2005)

Tabla 4. Marcadores de remodelación ósea

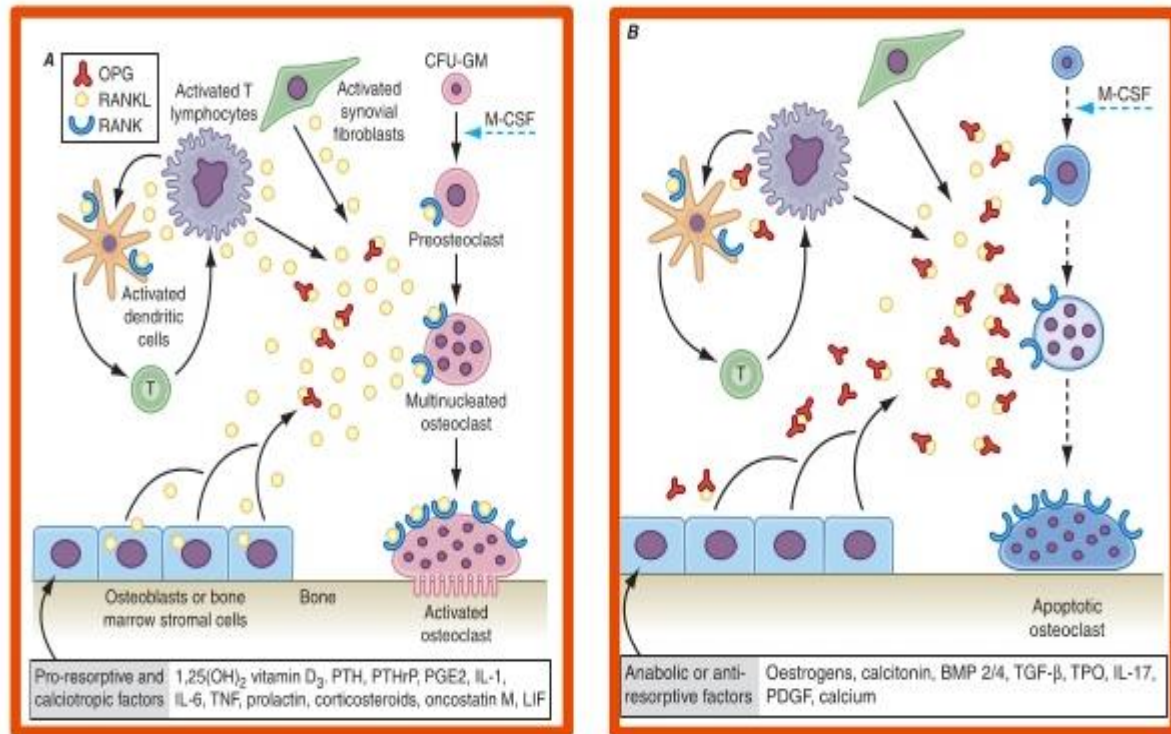
Actividad osteoblástica	
En suero	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina ósea. • Osteocalcina. • Péptidos de extensión de pro colágeno I.
Actividad osteoclástica	
En suero	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatada ácida tartarorresistente. • Productos de degradación del colágeno tipo I.
En orina	<ul style="list-style-type: none"> • Productos de degradación del colágeno tipo I. • Hidroxiprolina. • Excreción del calcio en ayunas tras periodo en ayunas. • Productos de degradación de telopéptidos C y N del colágeno tipo 1.

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos de Menchén *et al.* (2005)

Fisiopatología

Según Sosa & Gómez (2010), el hueso es un tejido que está en constante formación y destrucción a lo largo de toda la vida. Este fenómeno se conoce como el remodelado óseo, y se lleva a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea, que consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. El remodelado óseo tiene dos funciones principales: en primer lugar, al sustituir el tejido óseo viejo por joven, aumenta la resistencia del esqueleto a las fracturas y, en segundo lugar, asegura la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo.

Figura 20. Fisiopatología de la osteoporosis



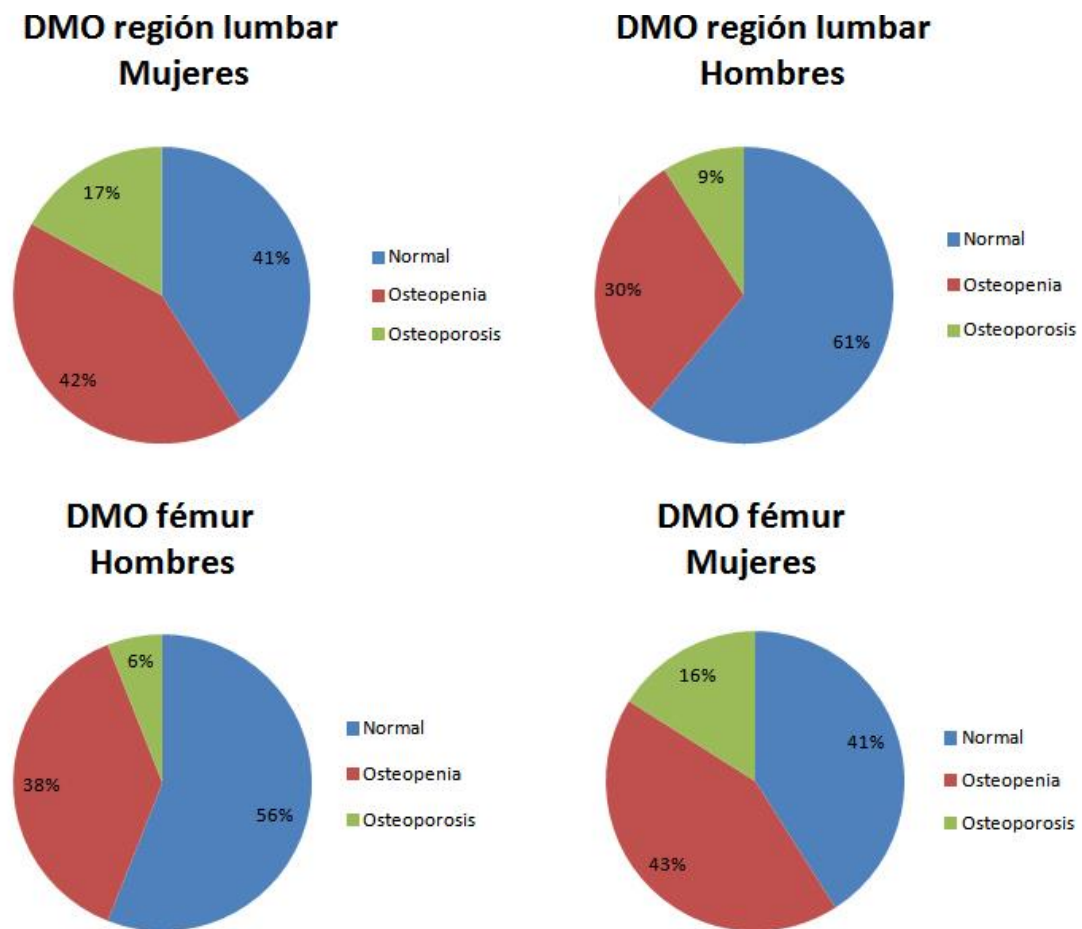
Nota: Sosa & Gómez (2010).

Sosa & Gómez (2010) también mencionan que las células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, pero dos de ellas son las protagonistas principales del proceso: los osteoclastos y los osteoblastos. Existen otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales, que prestan su apoyo al proceso de remodelado. En la osteoporosis se produce una disfunción de las unidades de remodelado óseo que, a su vez, se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, la cual da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”.

Epidemiología

Para entrar un poco en la epidemiología de la osteoporosis, Ferreira, en el 2005, en su artículo, manifiesta que, a la edad de 80 años, el 27% de las mujeres tiene osteopenia, y el 70% tiene osteoporosis de la cadera, columna vertebral, o antebrazo. El riesgo de fractura a lo largo de la vida es de 17,5% para la cadera, 15,6% para la columna vertebral y 16% para el antebrazo. En el hombre, estos porcentajes son muy inferiores (6%, 5%, y 2,5%, respectivamente). Los factores pronósticos de mayor mortalidad son sexo masculino, edad avanzada, enfermedades asociadas, y mal estado general. La mortalidad después de una fractura vertebral aumenta progresivamente luego de ser diagnosticada. La tasa de supervivencias es inferior en los hombres (72%) que en las mujeres (84%).

Figura 21. Epidemiología de la osteoporosis



DMO: densidad mineral ósea.

Nota: Ferreira (2005).

El impacto de una fractura aislada de vértebra puede ser bajo, pero las fracturas múltiples causan pérdida de altura y dolor de espalda en los estadios agudos. Esto produce menor actividad física y exacerba la osteoporosis subyacente, aumentando el riesgo de nuevas fracturas. Se destaca que, a medida que las poblaciones se alejan de la línea ecuatorial, la tasa de fracturas aumenta. Solamente un tercio de todas las deformaciones vertebrales detectadas por los radiólogos reciben atención médica, y menos del 10% necesita hospitalización. Asimismo, solamente una cuarta parte de las fracturas vertebrales son consecuencia de caídas, ya que en general son producidas por las actividades cotidianas y por levantar objetos pesados. (Ferreira, 2005).

El envejecimiento de la población, junto con otro tipo de factores asociados, modificables (tales como el cambio en el estilo de vida) o no modificables (como factores genéticos predisponentes), han aumentado la incidencia de la osteoporosis, y con ello las consecuencias económicas, sociales y sanitarias que esto conlleva. En España, la prevalencia de osteoporosis densitométrica está en torno al 35% en mujeres mayores de 50 años, y del 52% en las mayores de 70. En mayores de 50 años, la proporción entre mujeres y hombres es de 6:1 antes de los 70, pero de solo 2:1 a partir de esa edad. (Axelsson *et al.*, 2018).

Las fracturas osteoporóticas se producen a partir de los 50 años; las de muñeca son las más precoces (66 años), seguidas de los vertebrales (74 años) y las de cadera (80-85 años), que pueden considerarse las más graves. Se estima que el número de fracturas de cuello de fémur se triplicará en el mundo hasta llegar a la cifra de 6,3 millones de enfermos en el año 2050. Actualmente, Europa y América son los que registran un mayor número de fracturas por fragilidad. Sin embargo, considerando la evolución demográfica, a mediados del siglo XXI, debido al incremento de la población anciana, la mayor proporción a nivel mundial de fracturas de cuello de fémur se observará en los países actualmente en vías de desarrollo. (Axelsson *et al.*, 2018).

La osteoporosis sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada e insuficientemente tratada, incluso en países desarrollados, como Alemania. (Bartl, 2015). De los aproximadamente 7 millones de pacientes con osteoporosis, solo 1,5 millones han

sido objeto de un diagnóstico apropiado, e incluso menos han recibido el tratamiento adecuado. Alrededor del 90% de los pacientes reciben analgésicos, pero solo el 10% recibe un tratamiento efectivo, a pesar de que existen medicamentos eficaces y asequibles. Además, solo la mitad de los pacientes llegan a un año de tratamiento, aunque la duración del mismo debería ser de al menos 3-5 años. La situación en España no difiere mucho del resto de los países desarrollados. Se estima que 3 millones de personas se encuentran afectadas por esta patología, entre ellas 2,5 millones de mujeres. Cada año se generan aproximadamente 90.000 fracturas de cadera y 500.000 fracturas vertebrales, de las cuales tan solo el 18% se encuentran correctamente diagnosticadas y asociadas a una patología reumática de base.

La osteoporosis sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada e insuficientemente tratada, incluso en países desarrollados, como Alemania. De los aproximadamente 7 millones de pacientes con osteoporosis, solamente 1,5 millones han sido objeto de un diagnóstico apropiado, e incluso menos han recibido el tratamiento adecuado. Alrededor del 90% de los pacientes reciben analgésicos, pero solo el 10% recibe un tratamiento efectivo, a pesar de que existen medicamentos eficaces y asequibles. Además, únicamente la mitad de los pacientes llegan a un año de tratamiento, aunque la duración del mismo debería ser de al menos 3-5 años. Se estima que 3 millones de personas se encuentran afectadas por esta patología, entre ellas 2,5 millones de mujeres. Cada año se generan aproximadamente 90.000 fracturas de cadera y 500.000 fracturas vertebrales, de las cuales tan solo el 18% se encuentran correctamente diagnosticadas y asociadas a una patología reumática de base. (Axelsson *et al.*, 2018).

Factores de riesgo

Según Axelsson *et al.* (2018), la estimación del riesgo de fractura en la población de riesgo se hace más precisa considerando la combinación de los factores de riesgo clínico y el valor de la DMO. Se han descrito diferentes factores de riesgo para la osteoporosis, que se han catalogado como mayores y menores, según la relevancia mostrada en estudios observacionales.

Tabla 5. Factores de riesgo implicados en la osteoporosis

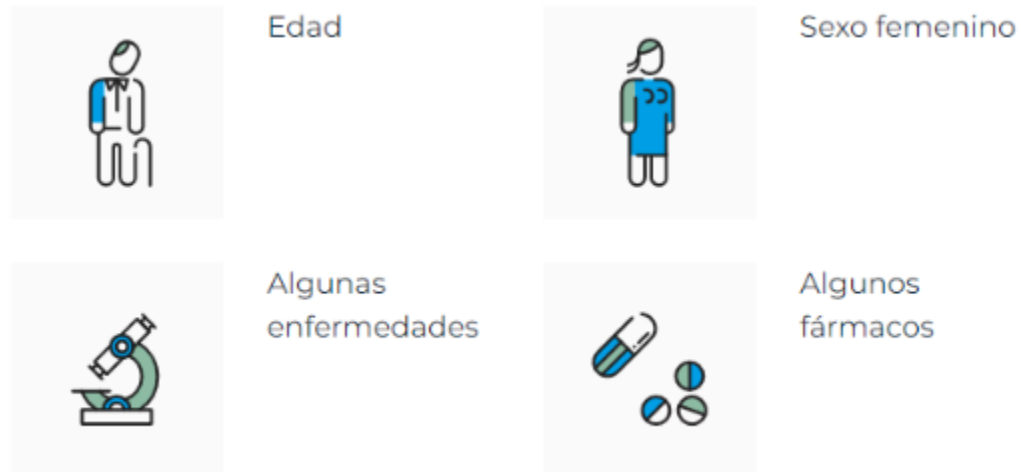
	No modificables	Modificables
Mayores (riesgo elevado)	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de fractura por fragilidad, personales o familiares. • Edad superior a 65 años. • Caídas en último año. • Malnutrición crónica. • Raza blanca. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peso. • Tratamiento con glucocorticoides. • Hipogonadismo no tratado. • Hiperparatiroidismo. • Trastorno de la conducta alimenticia. • Baja actividad física.
Menores (riesgo moderado)	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino. • Menopausia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Consumir más de tres bebidas alcohólicas en el día. • Tabaquismo. • Diabetes tipo 1. • Artritis reumatoide.

Nota: Elaboración propia, a partir de datos de Axelsson *et al.* (2018).

Según Saura *et al.* (2018), los principales factores de riesgo para desarrollar una fractura por osteoporosis son la edad, el antecedente de una fractura previa y los valores bajos de masa ósea, determinados por densitometría ósea. La edad, debido al deterioro progresivo del tejido óseo que se produce con el envejecimiento, es un importante factor para el desarrollo de fracturas. Es conocido que con la edad aumentan las fracturas de cadera típicamente asociadas con la osteoporosis. Numerosos factores intervienen en el desarrollo de la osteoporosis. Algunos de ellos son modificables, como el tabaquismo, pero otros no se pueden modificar, como la edad, el género femenino o ciertas enfermedades. Es

importante fijarse en los factores modificables, porque pueden corregir y disminuir el riesgo de desarrollar una osteoporosis.

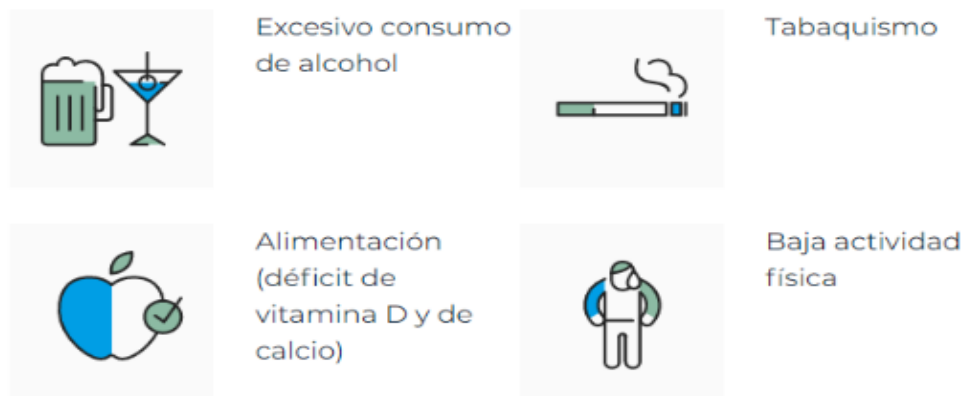
Figura 22. Factores de riesgo no modificables



Nota: Saura et al. (2018).

También comentan la importancia de señalar que, aquellas personas, quienes presentan una fractura vertebral, tienen un mayor riesgo para desarrollar una segunda fractura vertebral en el primer año. En el caso de fracturas de muñeca o de cadera, también, aumenta el riesgo para tener una nueva fractura en el primer año. Además, una baja masa ósea determinada por densitometría ósea, también se asocia con un mayor riesgo de fracturas. A menor cantidad de masa ósea, mayor riesgo de fractura. (Saura, 2018).

Figura 23. Factores de riesgo modificables



Nota: Saura et al. (2018).

La menopausia supone la condición de riesgo más importante para esta enfermedad. En el mundo occidental se mantiene la edad media de presentación de la menopausia a los 49 años, mientras que la esperanza de vida ha aumentado hasta superar los 80 años. Esto condiciona que la mujer pase más de la tercera parte de su vida en menopausia, circunstancia que justifica que la prevalencia de la OP haya aumentado de forma notable en los últimos años. La deprivación estrogénica supone una falta de freno a la acción de los osteoclastos, y esto conlleva una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alto remodelado óseo). Esta acción, junto con el hecho de que el pico de masa ósea en la mujer es más precoz y de menor cuantía que en el varón justifica, en gran medida, que la OP sea mucho más frecuente en el sexo femenino. El riesgo es mayor cuanto más precoz es la edad de la menopausia, y mucho más intenso cuando la deprivación hormonal es brusca, como ocurre en la menopausia quirúrgica. (Mendoza, 2013).

La edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar una OP, pero está intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico y, de hecho, en edades por encima de los 75 años tiende a igualarse la proporción mujer/hombre con OP que pasa a ser de 2:1 cuando, en edades más jóvenes, esta proporción es de 8/122. Con la edad se producen múltiples condicionantes fisiopatológicos: menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar y sedentarismo, entre otros. Además, la edad no solo influye a través del descenso fisiológico del capital óseo a partir del pico de masa ósea juvenil, sino que es un factor de riesgo independiente de la masa ósea, para que se produzcan fracturas. (Mendoza, 2013).

Mendoza también menciona que, aunque la OP es más frecuente en hijas de madres osteoporóticas, no se ha podido establecer un patrón de transmisión genética específico de la enfermedad. La influencia de la carga genética parece evidente en lo referente al pico de masa ósea alcanzado en las primeras décadas de la vida. Por el contrario, este factor parece menos importante en la pérdida de masa ósea a lo largo de la vida, donde los factores adquiridos tienen mucha más importancia, y esto es más marcado cuanto más edad tiene el

paciente. De ahí, la importancia de controlar los hábitos de vida en la prevención de la enfermedad osteoporótica.

Tipos de osteoporosis

Mendoza, en el 2003, menciona que la osteoporosis (OP) se puede dividir en dos tipos, la primaria y la secundaria, donde la primaria es la que comprende el grupo más amplio, e incluye los casos de OP en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente, la primaria está dividida en tres tipos diferentes. Luego se tiene la secundaria, que es cuando viene por consecuencia o manifestación de otra enfermedad.

Tabla 6. Clasificación de la OP primaria

<p>OP idiopática juvenil y OP del adulto joven</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta a niños o adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal. • Es un trastorno raro, que se inicia generalmente entre los 8 y los 14 años. • Se manifiesta por la aparición brusca de dolor óseo y de fracturas con traumatismos mínimos. • La recuperación ocurre de forma espontánea en un plazo de 4 o 5 años. • Se observa en varones jóvenes y mujeres premenopáusicas, en las que no se objetiva ningún factor etiológico.
<p>OP postmenopáusica. Tipo I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocurre en un subgrupo de mujeres posmenopáusicas de 51 a 75 años, y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alta remodelación ósea). • Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes. • Se observa disminución de la actividad PTH, para compensar el aumento de la reabsorción ósea.

	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento antirreabsortivo es eficaz para frenar la pérdida ósea.
OP senil. Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • Se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años, como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo). • Otros factores etiopatogénicos son: sedentarismo-inmovilización y trastornos nutricionales, que ocasionan déficit de vitamina D. • Se asocia con fracturas de cuello femoral, porción proximal del húmero y pelvis, por afectarse tanto el hueso cortical como el trabecular. El tratamiento antirreabsortivo es menos eficaz en este tipo de OP.

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos de Mendoza (2003).

Figura 24. Tipos de osteoporosis



Nota: Mendoza (2003).

Osteoporosis secundarias

Por otro lado, está la OP secundaria; se clasifican en este grupo todos aquellos casos de OP que son una consecuencia, o bien, una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. La mayoría de estas causas se recogen en la tabla 7 y, como puede apreciarse, son numerosas y muy diversas. Algunas de ellas se tratan en el capítulo correspondiente a este tema. La importancia de identificarlas adecuadamente radica en que esto permite llevar a cabo una terapia etiológica. Además, estas entidades patológicas, por lo tanto, han de tenerse en cuenta como factores de riesgo de OP. (Mendoza, 2003).

Tabla 7. Causas de osteoporosis secundaria

Enfermedades endocrinológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia. • Insuficiencia renal. • Diabetes mellitus tipo 1. • Hipertiroidismo.
Enfermedades Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celiaca. • Gastrectomía. • Malabsorción. • Enfermedad inflamatoria intestinal.
Trastornos genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipofosfatasa • Ontogénesis imperfecta. • Síndrome de Marfan. • Porfirias.
Trastornos hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple. • Leucemias y linfomas. • Anemia perniciosa.
Enfermedades reumáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide. • Espondilitis anquilosante.
Transplantes de órganos	<ul style="list-style-type: none"> • Transplante de médula. • Transplante de riñón, hígado,

	corazón.
Drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes. • Anticomociales. • Metrotexate. • Drogas citotóxicas.

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos de Mendoza (2003).

Según la NIH (2017), se conoce a la osteoporosis como "la enfermedad silenciosa" porque, por lo general, no se presenta síntomas hasta que se fractura un hueso o se colapsan una o más vértebras de la columna vertebral. Los síntomas de una vértebra rota incluyen dolor intenso en la espalda, pérdida de altura o postura jorobada o encorvada. Los huesos afectados por la osteoporosis pueden fracturarse muy fácilmente o como resultado de: caídas leves que normalmente no causarían la ruptura de un hueso sano; esfuerzos normales como inclinarse o agacharse; levantar objetos, o incluso toser.

Tabla 8. Signos y síntomas que se puede observar en pacientes con enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria

Enfermedad	Síntomas	Signos
Artritis reumatoide	Dolor Impotencia funcional Hinchazón Rigidez matutina	Inflamación articular Nódulos reumatoideos Deformidad dedos
Enfermedad de Cushing	Ganancia de peso	Facies de "luna llena" Estrías vinosas Obesidad Hipertensión arterial
Anorexia nerviosa	Cambios en la percepción del esquema corporal. Comportamiento bulímico	Delgadez Amenorrea
Alcoholismo crónico	Cambios en el comportamiento. Fotor etílico	Hipertrofia parotídea Ginecomastia Hepatomegalia Arañas vasculares* Circulación colateral* Ascitis*

Nota: Sosa, (2010).

Diagnóstico

Como se ha descrito previamente, la osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso que aumenta la susceptibilidad de este para fracturarse. La densidad mineral ósea (DMO) es el mejor indicador para valorar el riesgo de fracturas, especialmente si se

evalúan de forma seriada sus cambios a lo largo del tiempo. Existen diferentes métodos que permiten medir la densidad mineral ósea de forma fiable; el más utilizado es la densitometría ósea mediante DEXA (dual X-ray absorptiometry). Esta técnica expone al paciente a una escasa cantidad de radiación, en contraposición a las técnicas usadas anteriormente. Además, existen técnicas basadas en tomografía computadorizada y ecografía cuantitativa, cuyo uso se limita por el momento a investigación clínica, aunque esta última técnica parece no ser lo suficientemente sensible para detectar osteopenia en niños con enfermedad de Crohn. Los resultados obtenidos en el estudio densitométrico se expresan en función del número de desviaciones estándar (DS), en la que se diferencia de la media de una población de adultos jóvenes (T-score) o de individuos de similar edad (Z-score). (Saladin, 2012).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, definió utilizar los siguientes criterios para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis:

Tabla 9. Diagnóstico de osteoporosis

Normal	< 1.0 DS del T-score
Osteopenia	Entre 1-2.5 del T. score
Osteoporosis	>2.5 del T-score
Osteoporosis establecida	>2.5 del T-score y fracturas

Nota: Elaboración propia a partir de los datos de la OMS (1994).

El completo interrogatorio y examen físico realizado al paciente orientará, al profesional, a solicitar estudios de laboratorio general y otros específicos, para efectuar el diagnóstico diferencial entre diversas enfermedades sistémicas que pueden afectar al hueso. Se pueden solicitar, como marcadores de formación ósea, la fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea, la osteocalcina y el propéptido amino-terminal del colágeno tipo 1 (P1NP), y como marcadores de resorción ósea, la desoxipiridinolina urinaria o los telopéptidos del colágeno tipo 1: el C-terminal (CTX) o el N-terminal (NTX), séricos o urinarios.

Tabla 10. Estudio de laboratorio para osteoporosis

Laboratorio general	Eritrosedimentación, uremia, glucemia., proteínograma electroforético, hepatograma, orina completo.
Laboratorio específico	Testosterona en hombres, tirotrófina, cortisol sérico y/o urinario.
Laboratorio del metabolismo mineral	Calcemia, fosfatemia, creatininemia, magnesemia, reabsorción tubular de fósforo, calciuria, creatininuria, magnesuria.
Laboratorio de remodelamiento óseo	Formación ósea: Fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea. Osteocalcina. P1NP. Resorción ósea: Desoxipiridinolina. Telopéptidos del colágeno: NTX, CTX.

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos Saladin, (2012)

Tratamiento

El tratamiento de reemplazo de estrógenos ha caído en desuso, porque aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, episodio cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias. Los bisfosfonatos, entre los tratamientos preferidos en la actualidad, destruyen osteoclastos, y se ha demostrado que aumentan la masa ósea, del 5 al 10% en un periodo de 3 años, y que reducen la incidencia de fracturas en el 50%. La hormona paratiroidea y derivados, como la teriparatida, también son muy efectivos, pero si se usan demasiado tiempo presentan el riesgo de cáncer óseo. (Saladin, 2012)

La búsqueda de fármacos más seguros es continua. Lo cierto es que, como suele demostrarse a menudo, es mejor prevenir que lamentar, y mientras que los tratamientos medicamentosos para la osteoporosis cuestan a un paciente miles de dólares al año, el

ejercicio y una buena dieta relacionada con el fortalecimiento de los huesos son mucho menos costosos. Los medios opcionales de prevención de la osteoporosis se relacionan con buenos hábitos alimenticios y de ejercicio entre las edades de 25 y 40 años, cuando la densidad ósea está en aumento. Cuanto mayor sea la densidad ósea de una persona cuando llega a la edad media, menos se verá afectada más adelante por la osteoporosis. (Saladin, 2012).

Prevención

La disminución de la DMO no presenta síntomas específicos, que ocasionen una alarma al paciente como para llevarlo a realizar una consulta médica. Solamente una historia clínica completa, con un interrogatorio dirigido a buscar factores de riesgo que influyan sobre la masa ósea, permite seleccionar a la población que merece ser estudiada para descartar osteopenia y/o osteoporosis. Cuando se habla de prevención de osteoporosis, generalmente se hace referencia a una población de mediana edad, y compuesta en su gran mayoría por mujeres, aunque los hombres mayores de 70 años también están involucrados. A medida que la información sobre osteoporosis se difunde en medios científicos y de información general, la población toma una mayor conciencia del problema y se preocupa por realizar consultas, para descartar dicha enfermedad o para realizar tratamientos preventivos.

Tratamientos tradicionales farmacológicos

Los medicamentos para la osteoporosis retrasan la descomposición ósea. Los huesos saludables se descomponen y reconstruyen constantemente. A medida que se envejece, especialmente después de la menopausia, los huesos se desgastan más rápido. Como la reconstrucción ósea no puede mantenerse al mismo ritmo, los huesos se deterioran y se debilitan. Los medicamentos para la osteoporosis básicamente frenan el proceso. Estos medicamentos mantienen eficazmente la densidad ósea y disminuyen el riesgo de sufrir fracturas debido a la osteoporosis. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis se dividen en dos clases principales: antirresortivos y anabólicos. Se consideran la necesidad y las indicaciones de los suplementos de calcio y vitamina D. La terapia de reemplazo hormonal, la calcitonina, los metabolitos activos de la vitamina D, los

bifosfonatos, el estroncio, la hormona paratiroidea y el denosumab se tratan describiendo sus mecanismos farmacológicos y sus efectos secundarios. (Sánchez, 2006).

Según Álvarez, Mendoza, Torre, Callejo & Arizaga (2014), existen diversos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis con diferentes mecanismos de acción; su eficacia en la prevención de los diferentes tipos de fractura se presenta:

Tabla 11. Eficacia del tratamiento farmacológico en prevención de fracturas en población de mujeres postmenopáusicas

			<i>Fractura vertebral</i>	<i>Fractura de cadera</i>	<i>Fractura no vertebral</i>
Bifosfonatos	Alendronato	Prevención primaria*	+	+	+
		Prevención secundaria**	+	+	+
	Risedronato	P. primaria	+	+	+
		P. secundaria	+	+	+
	Etidronato	P. primaria	+	+	No efecto
		P. secundaria	+	+	No efecto
	Zoledronato	P. primaria	+	+	+
		P. secundaria			
Ralenato de estroncio	P. primaria	+	Dudoso	+	
	P. secundaria	+	+	+	
Raloxifeno	P. primaria	+	No efecto	No efecto	
	P. secundaria	+	No efecto	No efecto	
Teriparatida		+	No efecto	+	
Denosumab		+	+	+	

*Prevención primaria: sin antecedentes de fractura por fragilidad. **Prevención secundaria: con antecedentes de fractura por fragilidad.

Nota: Álvarez, Mendoza, Torre, Callejo & Arizaga (2014).

Anticuerpos monoclonales

El RANKL es una proteína transmembrana que se encuentra en la superficie de las células de la línea osteoblástica, así como en una forma soluble liberada por proteólisis. También se expresa en otras células, como linfocitos, células mamarias, células dendríticas, osteoclastos, sinoviocitos y en células cancerosas de la mama y de la próstata. En presencia

del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el RANKL es un mediador fundamental en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. (Fiter, 2011).

Obtener mejores tratamientos para la osteoporosis es uno de los actuales retos de la medicina. Los recientes descubrimientos en la fisiopatología ósea han llevado a encontrar nuevas dianas terapéuticas, y en los últimos años se ha realizado un amplio esfuerzo para lograr bloquear alguna de estas dianas con anticuerpos monoclonales. Los frutos de este trabajo han llegado a buen fin, y ya es posible bloquear el sistema RANK-RANKL-OPG con anticuerpos monoclonales (AMG 162), con una potente acción antirresortiva. (Fiter, 2011).

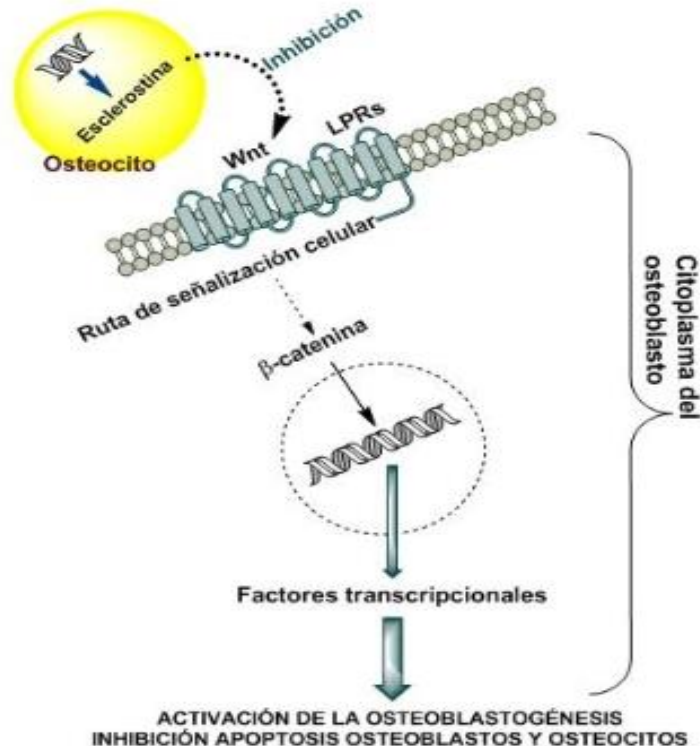
Romozumab

La esclerostina es una glucoproteína cuya síntesis está codificada por el gen SOST. Esta glucoproteína se sintetiza en los osteocitos, que son osteoblastos que quedan embebidos en la matriz de hidroxapatita del hueso. (El acrónimo SOST procede de apócope de la denominación en inglés de la proteína que codifica Sclerostina). Las proteínas Wnt constituyen una familia de proteínas implicadas en el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular. [Wnt, es la contracción de Wingless e Int, designación de los genes que codifican la síntesis de estas proteínas]. Estas proteínas juegan una trascendente función en el desarrollo y remodelación de la masa ósea. (Tricas, 2019).

La esclerostina actúa como un mecanismo de contrarregulación frente a una excesiva activación de la ruta Wnt/ β -catenina. Esta vía de señalización celular constituye, pues, una atractiva diana farmacológica para el desarrollo de fármacos contra la osteoporosis. La esclerostina inhibe la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas Wnt/ β -catenina. Actuando de esta guisa, la esclerostina impide la proliferación de los osteoblastos (preosteoblastos ® osteoblastos) y su función, disminuyendo la formación de nuevo hueso. La expresión del gen SOST (que codifica la síntesis de esclerostina) se circunscribe al tejido esquelético, casi exclusivamente a la estirpe celular de los osteocitos. Así pues, la inhibición de la actividad de esta glucoproteína (esclerostina) es una estupenda estratagema para el tratamiento de la osteoporosis. (Tricas, 2019).

La esclerostina es una molécula producida por el osteocito maduro; no se encuentra en ninguna otra célula. Se produce en respuesta a la disminución de la carga. Inhibe la formación del osteoblasto, reduciendo la cantidad de nuevo hueso, disminuyendo la fuerza ósea y aumentando el riesgo de fractura. Estudios experimentales demuestran que los anticuerpos antiesclerostina aumentan tanto la masa como la fuerza ósea en roedores y en primates. Los anticuerpos antiesclerostina parecerían ser los más potentes agentes osteoformadores hasta ahora desarrollados, con un potencial para restaurar rápidamente la masa ósea y la arquitectura normal. (Tricas, 2019).

Figura 25. Actuación de la esclerostina en la activación de la osteoblastogénesis



Nota: Tricas (2019).

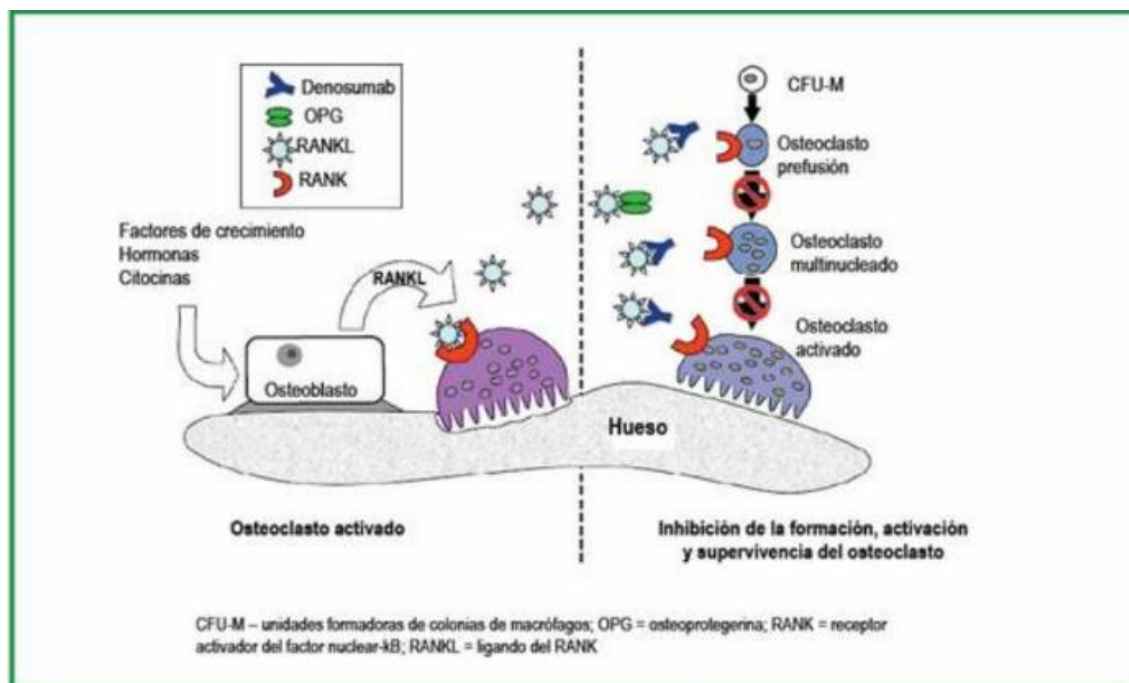
El romosozumab inhibe la esclerostina, lo que aumenta la formación de hueso y disminuye la resorción ósea. Este doble efecto del romosozumab conduce a aumentos

rápidos y sustanciales en la densidad mineral ósea del área medida por la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). (Tricas, 2019). Los anticuerpos monoclonales humanizados antiesclerostina también causan mejoría en la señalización del Wnt y aumento de la masa ósea en roedores y primates: en un modelo en ratas posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con el anticuerpo monoclonal antiesclerostina aumentó la masa ósea, e impidió la pérdida ósea asociada con la pérdida de estrógenos. En una etapa posterior en humanos, se demostró que los anticuerpos antiesclerostina pueden aumentar la DMO y los marcadores bioquímicos de formación ósea. (Pérez, 2017).

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti RANKL, que impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B en las células de estirpe osteoclástica. Como consecuencia, se reduce la formación, la actividad y la supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo la resorción ósea. La acción del denosumab en el remodelado óseo es rápida, sostenida y reversible. La dosis recomendada es de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses. La reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales es del 68%, del 20% en las fracturas no vertebrales y del 40% en las de cadera. A los 36 meses, la densidad mineral ósea lumbar aumentó un 9,2%, y un 6,2% en la cadera total, en comparación con el placebo. Es un fármaco seguro, con un aumento de efectos cutáneos no graves. La frecuencia y la vía de administración suponen una posible acción en el cumplimiento del tratamiento. (McClung *et al.*, 2006).

Tabla 12. Mecanismo de Denosumab en el hueso



Nota: McClung *et al.* (2006).

El presente estudio en 412 mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea demostró que el denosumab, administrado por vía subcutánea, a intervalos de tres o seis meses, puede aumentar la densidad ósea, en comparación con placebo, en sitios ricos en hueso trabecular (columna lumbar) y cortical hueso (cuello femoral, cadera total, tercio distal del radio y cuerpo total). El análisis estadístico formal para la dependencia de la dosis no se especificó previamente y no se realizó. Sin embargo, sobre la base de los resultados del análisis estadístico, que compara cada grupo de denosumab con placebo, estadísticas descriptivas e inspección visual de los datos, parece que las dosis de 30 mg de denosumab cada tres meses y 60 mg cada seis meses, le proporcionaron un efecto biológico máximo a la dosis mínima de exposición.

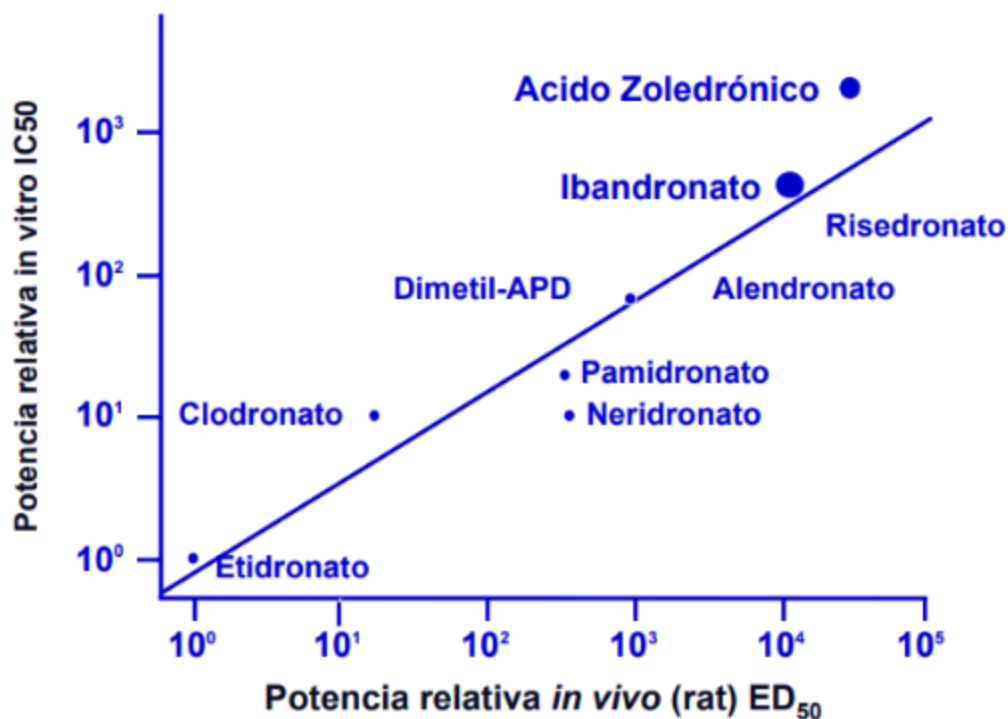
Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los medicamentos que se recetan con mayor frecuencia para el tratamiento de la osteoporosis. Algunos de estos pueden ser: Alendronato (Fosamax), Ibandronato (Boniva), Ácido zoledrónico. Son drogas seguras y efectivas para el tratamiento de la osteoporosis. Se incorporan al hueso y allí permanecen por largo tiempo:

se calcula que la vida media del alendronato es de unos 10 años. El tiempo de residencia ósea es mayor para zoledronato, intermedio para alendronato, y más corto para risedronato. Esa larga vida media hizo surgir el temor de que la acumulación ósea de bifosfonatos, luego de tratamientos prolongados, produjera una extrema inhibición de la tasa de remodelación, lo que aumentaría el riesgo de fractura o cambios en las propiedades materiales del hueso, con la misma consecuencia. Además, algunos informes sobre aparición de microfracturas en huesos de animales de experimentación tratados con dosis altas de bifosfonatos, y casuística reciente referida a pacientes con retardo en consolidación de fracturas o con osteonecrosis de la mandíbula, han obligado a replantear cuál es la duración prudente del tratamiento de la osteoporosis con estos fármacos. (Sánchez, 2006).

Todos los bifosfonatos (BF) que se utilizan en clínica son análogos de los pirofosfatos, en los que el oxígeno, unido a dos grupos fosfato, ha sido sustituido por un carbono, lo que les confiere resistencia a la hidrólisis enzimática que sufren los pirofosfatos si se administran por vía oral. La relación estructura-actividad de estos compuestos no se conoce con exactitud, debido a que los lugares diana de la acción no han sido identificados completamente. No obstante, la potencia relativa de los diferentes compuestos cambia en función de una serie de modificaciones en la molécula, lo que sugiere que se fijan a un sitio activo con unas determinadas características estructurales. (Arboleda, 2011).

Tabla 13. Potencia de los Bifosfonatos



Nota: Sánchez (2006).

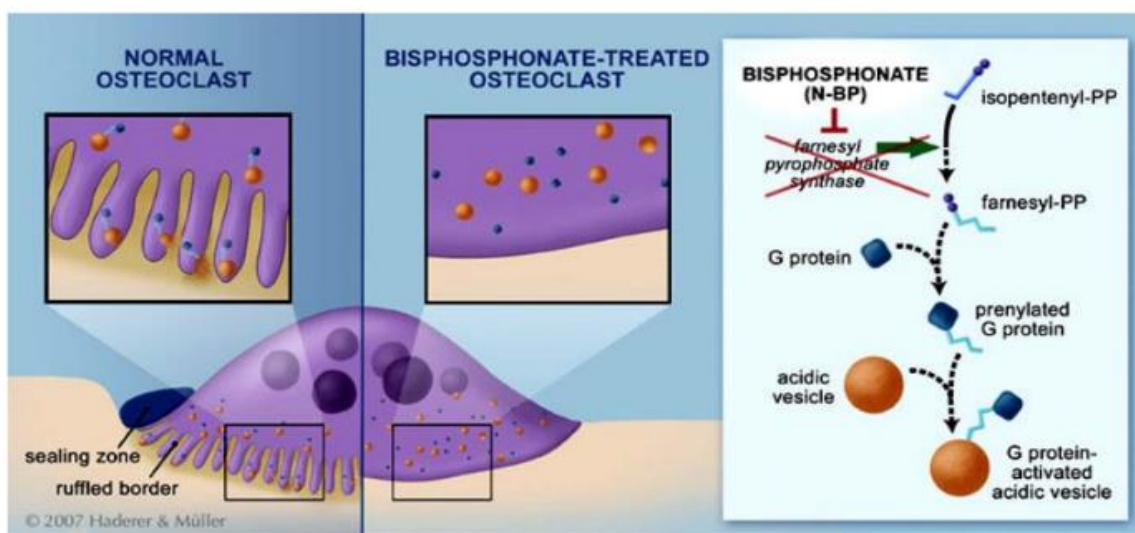
La administración de alendronato provoca una disminución de la formación y reclutamiento de osteoclastos en modelos *in vitro*. Su papel *in vivo* es sugerido por el análisis de la cinética de inhibición de la reabsorción, y la reducción en el número de osteoclastos tras el tratamiento a largo plazo. También se ha observado una reducción de la activación osteoclástica por mecanismos mal conocidos, aunque se ha postulado que podría resultar de un mecanismo indirecto mediado a través de osteoblastos. (Arboleda, 2011).

La disminución en la actividad osteoclástica es un efecto bien establecido del alendronato. Diversos estudios han demostrado que el alendronato se une preferentemente a sitios de resorción ósea activa; es decir, debajo de los osteoclastos. Cuando los osteoclastos acidifican la interfase ósea al comienzo de la resorción, el alendronato es liberado en el espacio de resorción, e interfiere con la formación del borde rugoso debajo de los osteoclastos. De esta forma, el alendronato inactiva los osteoclastos e inhibe la resorción. Se ha observado, en diversos estudios, que el alendronato disminuye la formación de

osteoclastos, sin que se haya establecido aún la importancia clínica de este efecto. La capacidad del alendronato, de interrumpir la formación del borde rugoso osteoclástico, puede deberse a la inhibición de un paso limitante en la vía metabólica del colesterol, que es esencial para la función y supervivencia de los osteoclastos. (Carrtero, 2012).

Han aparecido recientemente informes de "hueso adinámico", con retardo en la consolidación de fracturas, y de osteonecrosis de mandíbula en algunos pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos; en casi todos los casos se trataba de pacientes co-tratados con corticoides o citotóxicos por enfermedad maligna. De todas formas, estos reportes han obligado a replantear la seguridad y conveniencia de mantener estas drogas por tiempo prolongado en pacientes con osteoporosis, si bien se tienen datos tranquilizadores de algunos estudios de seguimiento a largo plazo (hasta 10 años). Como, por otra parte, se sabe que después de suspender un bifosfonato luego de 5 años de tratamiento continuo, los marcadores bioquímicos indican que el recambio óseo se reactiva, pero que la densidad mineral ósea permanece más elevada que al inicio del tratamiento, se está aceptando la idea de que es seguro y prudente interrumpir la administración de los bifosfonatos actualmente en uso para la osteoporosis, luego de un lapso prolongado. Las posibilidades terapéuticas a seguir después podrían ser la administración intermitente del bifosfonato, o la indicación de un agente anabólico (teriparatida o estroncio). (Del Pino, 2009).

Figura 26. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea al prevenir la formación del borde con volantes



Nota: Del Pino, (2009)

En los aminobifosfonatos se hicieron estudios principales; para obtener la aprobación de su comercialización no se registraron efectos adversos relevantes, en los últimos años, y como resultado de la farmacovigilancia, se ha comunicado, de manera irregular, una serie de complicaciones, algunas potencialmente graves, que han puesto en duda la seguridad de estos fármacos, sobre todo en dosis elevadas, como las que se utilizan en oncología y en tratamientos de larga duración, así como los que se emplean en la osteoporosis. Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes entre los pacientes que toman bifosfonatos por vía oral, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, pudiendo presentar dispepsia, náuseas, dolor abdominal, esofagitis erosiva, o incluso úlceras esofágicas. (Arboleya, Alperi & Alonso, 2011).

Los bifosfonatos son, con diferencia, los fármacos más prescritos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas; los motivos son la elevada eficacia en la reducción de fracturas, la seguridad (prácticamente no provocan eventos adversos) y el bajo costo del tratamiento. Sin embargo, se ha detectado que en los tratamientos a largo plazo con bifosfonatos existe mayor incidencia de osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas, debido a la actividad resorptiva de los mismos. Se han realizado diversos estudios, para comprobar que, efectivamente, las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas tratadas a largo plazo con bifosfonatos tienen mayor riesgo de desarrollar dichos eventos, y con la relación beneficio-riesgo de dicho tratamiento. (Herrero, 2016).

Poco después de la introducción de los BF orales en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia. La aparición de varios casos de esofagitis y erosiones esofágicas en los estudios de farmacovigilancia, indujo la generalización de medidas preventivas para reducir el riesgo de estas complicaciones, con lo que su incidencia disminuyó drásticamente. Tras 15 años desde la comercialización del alendronato, las pruebas científicas acumuladas indican que el riesgo de efectos adversos digestivos es bajo, habiéndose observado un ligero incremento del riesgo de úlcera gastroduodenal, en pacientes sin patología gastroesofágica previa, y que no hay diferencias significativas entre los diferentes productos comercializados. (Arboleya *et al.*, 2011).

El alendronato (ALD) es el fármaco antirreabsortivo más utilizado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Desde su comercialización, se han tratado más de 17 millones de pacientes, y se han incluido en diferentes ensayos clínicos unos 17.000, con períodos de seguimiento que oscilan entre uno y siete años. Recientemente, se han aprobado por la FDA las dosis de 5 mg diarios para prevención de la osteoporosis, y de 70 mg semanales para su tratamiento, tanto en presencia de criterios densitométricos como de fracturas vertebrales atraumáticas.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) son fármacos que pueden fijarse en los receptores de estrógenos. Tienen propiedades, a la vez, agonistas y antagonistas de los estrógenos. En el hueso se comportan como estrógenos, y el raloxifeno se emplea en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Este fármaco ha demostrado tener efectos preventivos en lo que se refiere a las fracturas vertebrales. Aunque el tamoxifeno es un SERM con indicación en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, hay estudios que muestran una acción en el control de la resorción ósea y en el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas; la acción de toremifeno es más dudosa. La acción que ejercen en el endometrio, aumentando el riesgo de cáncer, los hacen inviables como tratamiento de la osteoporosis. (Pérez, 2004).

El raloxifeno presenta, en los diferentes estudios, una homogeneidad de los resultados en cuanto a la disminución de los marcadores del remodelado óseo, tanto para los marcadores de formación como los de resorción ósea y DMO, aunque en menor magnitud que el alendronato. La revisión de diferentes estudios en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno, realizada por el Osteoporosis Methodology Group y el Osteoporosis Research Advisory Group, donde pudieron observar un efecto positivo en la DMO en diferentes áreas óseas, con un resultado homogéneo en la zona lumbar en el meta análisis realizado a un año. En los estudios realizados demostraron un efecto sostenido de raloxifeno, a los 4 años de ser utilizado para

la DMO. Actualmente, el raloxifeno es el único con acción probada en la reducción de fracturas en la osteoporosis posmenopáusicas. (Pérez, 2004).

Los MSRE pueden causar efectos secundarios graves, incluidos coágulos sanguíneos, ACV y cáncer endometrial. Si se considera la administración de tamoxifeno u otro MSRE como parte del plan de tratamiento, es muy importante que se tomen en cuenta factores como el fumado, o si se poseen antecedentes de coágulos sanguíneos o ataques cardíacos. Los bochornos o el sudor nocturno, provocados por la administración de un MSRE, pueden ser perturbadores. Un estudio británico sugiere que las mujeres que experimentaron bochornos y sudor nocturno, cuando se sometieron a hormonoterapia, tenían menos probabilidades de presentar recurrencia del cáncer de mama. Saber que este efecto secundario podría indicar menor riesgo de recurrencia del cáncer, puede ayudar a las mujeres a cumplir estrictamente con el tratamiento. (Pérez, 2004).

Estrógenos en mujeres postmenopáusicas

Los estrógenos tienen un efecto directo sobre el hueso, disminuyendo la tasa de remodelado óseo al disminuir el número y actividad de los osteoclastos. Este efecto es mayor en el hueso trabecular que en el cortical, y persiste durante todo el tiempo que dura el tratamiento. Los estrógenos tienen también un efecto positivo sobre la homeostasis del calcio, de manera que aumentan la absorción de calcio en el intestino y reducen la excreción renal de calcio. El efecto de la THS es la reducción de la remodelación ósea, de forma que esta sea menor que la formación ósea; los dos años de tratamiento se alcanza el valor máximo de masa ósea, permaneciendo posteriormente estable durante el resto del período de tratamiento; por este motivo, el efecto final del tratamiento estrogénico en la masa ósea difiere en las distintas etapas de la mujer menopáusicas. (Landa, 2013).

Landa también indica que la THS mantiene o incrementa la masa ósea a corto plazo, tanto en la prevención primaria como secundaria. En ambos casos, el efecto observado es superior en las vértebras lumbares que en el antebrazo o cadera. En esta última localización, el aumento de masa ósea observado es superior en el trocánter que en el cuello del fémur. Estos resultados corroboran el hecho de que tanto las vértebras como el área del trocánter del fémur son más sensibles a la THS, posiblemente debido a que en esas localizaciones existe una mayor proporción de hueso trabecular que de hueso cortical. (Landa, 2013).

La interrupción del tratamiento se acompaña inevitablemente de pérdida ósea, y a una velocidad similar a la de la mujer no tratada durante los primeros años de la menopausia. Por tanto, la utilización de la THS para tratamiento de osteoporosis debiera ser iniciada en los primeros tres años de la menopausia, sin interrupciones y por un período largo de tiempo (10 años). Este hecho es de especial interés, si se tiene en cuenta que la mayoría de las THS se prescriben en la fase inicial de la menopausia y, generalmente, se indican durante un período de alrededor de 5 años. (Landa, 2013).

Se podría considerar la posibilidad de iniciar la THS más tarde, por ejemplo, a los 60 años, pero el riesgo de aparición de efectos adversos después de años de tratamiento (cáncer de mama) y los efectos secundarios (pequeñas pérdidas) probablemente limita su uso en mujeres de edad avanzada. Por otra parte, existe la controversia de que la THS iniciada en las fases tardías de la menopausia, a pesar de aumentar la masa ósea, no pueda recuperar el deterioro potencial de la microarquitectura del hueso. Fumar disminuye la biodisponibilidad de los estrógenos, al causar la 2 hidroxilación de la estrona y formar catecol-hidroxiestrone. Reduce la concentración estrogénica hasta en un 5% y, además, el catecol tiene efectos antiestrogénicos. Sin embargo, la ingesta de calcio actúa sinérgicamente con los estrógenos, y es necesaria una ingesta adecuada de calcio durante el tratamiento con THS. (Landa, 2013).

En mujeres que aún conservan su útero, el uso de estrógeno en forma sistémica incrementa el riesgo de padecer cáncer endometrial (cáncer del revestimiento del útero). El riesgo continúa siendo más elevado que el riesgo promedio, incluso tras haber dejado de recibir la terapia de estrógeno. Aunque la mayoría de los estudios que muestran un mayor riesgo se realizaron en mujeres que toman estrógeno en forma de tableta, las mujeres que usan un parche o un aro vaginal de dosis alta también pueden esperar un mayor riesgo de cáncer endometrial. Debido al aumento en el riesgo de desarrollar cáncer, las mujeres que han pasado por la menopausia, y que aún conservan el útero, reciben una progestina junto con el estrógeno. (Rosen, G., 2015).

Un reciente análisis combinó los resultados de más de 50 estudios, incluyendo ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales. Este análisis encontró que las mujeres que tomaron estrógeno después de la menopausia tuvieron un mayor riesgo de

padecer cáncer de ovario. El riesgo fue el mayor para las mujeres en el momento que estaban tomando estrógeno, y disminuyó con el tiempo después de que se interrumpió la terapia con estrógeno. Los estudios observacionales han indicado que las mujeres que reciben terapia de estrógeno tienen un mayor riesgo de llegar a padecer cáncer ovárico, en comparación con las mujeres que no toman hormonas tras la menopausia. El riesgo en general permanece bajo, pero tiende al aumento a medida que una mujer continúa recibiendo la terapia de estrógeno. El riesgo de cáncer ovárico se reduce cuando la mujer deja de tomar la hormona. (Rosen, G., 2015).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica segregada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides en los mamíferos, y por la glándula ultimobranquial de aves y peces. La estructura primaria de la calcitonina consta de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro. La prolinamida del extremo C-terminal, la glicina en posición 28, y 7 de los primeros 9 aminoácidos, son invariantes en las calcitoninas estudiadas. A pesar de las variaciones en la secuencia aminoácida entre distintas especies, las diferencias en cuanto a potencia y duración de acción parecen depender más de las variaciones en la conformación (estructuras secundaria y terciaria) que de la configuración (estructura primaria). (López, 2011).

La regulación de la absorción de Ca_{2+} (y fósforo) de la dieta depende también de dos hormonas con efectos contrapuestos: calcitonina (\downarrow absorción de calcio y fosfato; regula la secreción y catabolismo de la gastrina), y gastrina (facilita la absorción de calcio y fósforo desde la dieta). No se debe obviar el papel que juega la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) en la absorción del calcio de la dieta. La calcitonina inhibe directamente la resorción ósea osteoclástica, como se infiere del hecho de que una dosis (bolus) de calcitonina da lugar a una notable, aunque transitoria, inhibición de la resorción ósea. La administración prolongada de calcitonina da lugar a una inhibición menos importante, pero mantenida en el tiempo, de la resorción del hueso. (López, J., 2011)

También López comenta que el efecto de la calcitonina disminuyendo la calcemia y fosfatemia fue descubierto por Copp y sus colaboradores en 1962. Enseguida fue considerada como un factor trascendente en la regulación del calcio, junto con la hormona

paratiroidea (PTH) y la vitamina D. Sin embargo, la ausencia de enfermedades asociadas al exceso o deficiencia de calcitonina indujo a pensar que esta hormona era un vestigio filogenético. Se le llegó a denominar “hormona en busca de función”, remedando la célebre obra de Pirandello. La hormona ha encontrado su papel terapéutico en la enfermedad de Paget y en el tratamiento de las crisis de hipercalcemia, y, aunque cada vez más relegada, en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

La calcitonina es una hormona que se obtiene del salmón o de la recombinante humana. En el estudio PROOF se demostró que las fracturas vertebrales se reducían un 33% cuando era administrada en dosis 200 IU/day durante 5 años, pero el problema es su acción carcinogénica a largo plazo, especialmente tumores de células basales, por lo que, en julio del 2012, la EMA retiró su uso en el tratamiento de la osteoporosis. (Herrero, 2016).

PTH humana recombinante (Teriparatida)

Es fácil comprender que el tratamiento de la osteoporosis con PTH implica una aproximación diferente a las terapias habitualmente utilizadas hasta el momento. La PTH actúa directamente sobre los osteoblastos, dado que estas células formadoras de hueso tienen receptores específicos para esta hormona, produciendo formación de hueso por un mecanismo doble: por una parte, por el incremento del índice de remodelado óseo y, por otra, al obtener un balance positivo de la cantidad de hueso depositada en cada unidad de remodelamiento, tal y como se comprueba por biopsia, al aumentar el grosor trabecular en las osteonas. Esto diferencia el efecto del tratamiento con PTH de otras formas clínicas de alto remodelado, como ocurre con la deficiencia estrogénica, que tiene un efecto negativo sobre el hueso. El resultado es la producción directa de nuevo hueso, con la consecuente ganancia de densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fractura. (Sosa & Díez, 2007).

El tratamiento de la osteoporosis con PTH no es nuevo. Ya hace más de 30 años, en un estudio preliminar, publicado por primera vez en la década de los setenta, hubo una serie de 4 pacientes a quienes se les administró PTH, a diferentes dosis. Como parámetro para valorar la efectividad del tratamiento se utilizó el balance de calcio, que se volvió positivo en todos los casos, llegando los autores a calcular la cantidad del mineral depositado en el

esqueleto. En esa época no se disponía aún de densitometría. Pese a los resultados prometedores, este grupo de trabajo abandonó esta línea de investigación. Casi una década después presentaron una serie de 8 pacientes tratados con PTH durante 12 meses, en quienes se obtuvo un incremento en la densidad mineral ósea (DMO), determinada por tomografía axial computadorizada (QCT). Hubo también otra iniciativa terapéutica con la PTH, con el llamado tratamiento secuencial. (Sosa & Díez, 2007).

Teriparatida es el primer fármaco que se comercializó para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con alto riesgo de padecer una fractura. El estudio de fase III, realizado por Eli Lilly, demostró que las fracturas vertebrales se redujeron un 84% tras 3 años de tratamiento con este fármaco, y el riesgo de padecer nuevas se redujo un 94%, por lo que funciona perfectamente en las mujeres que ya tengan fracturas prevalentes, pero el principal problema de su uso, es que no se aconseja el administrarlo (una inyección subcutánea diaria) durante más de 24 meses, por carecer de datos sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo. (Herrero, 2016).

Los efectos secundarios más frecuentes descritos en los ensayos clínicos han sido náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. Se han descrito casos de hipotensión ortostática, sobre todo tras las primeras dosis, que no obligan a interrumpir el tratamiento. El tratamiento con teriparatida provoca una elevación discreta del calcio sérico, que alcanza un máximo a las 4-6 horas tras la administración subcutánea del fármaco, y se normaliza a las 16- 24 horas. Aunque no está recomendado realizar seguimiento de la calcemia, se considera una contraindicación relativa la presencia de hipercalcemia basal. (Güerri, Sole, Nogués & Díez, 2010).

La reevaluación exhaustiva de los datos de seguimiento de todos los pacientes tratados, por parte de las agencias evaluadoras norteamericana y europea, han concluido que el uso de teriparatida es seguro en seres humanos, no habiéndose observado mayor incidencia de tumores óseos que en la población general. Sin embargo, y como precaución adicional, la teriparatida se encuentra formalmente contraindicada en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de osteosarcomas (enfermedad de Paget o elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina), pacientes en edades de crecimiento óseo, con

neoplasias tratadas sistémicamente y aquellos en que se haya aplicado radioterapia sobre el esqueleto. (Güerri *et al.*, 2010).

Ranelato de estroncio

En estudios realizados, el estroncio inhibe la resorción ósea y aumenta la replicación de células preosteoblásticas y, secundariamente, la síntesis de matriz colágena. El ranelato de estroncio tiene efectos *in vitro* sobre las células óseas, e incrementa la síntesis de ADN y la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. Además, inhibe la resorción ósea, al disminuir la diferenciación del preosteoclastos, e incrementa la replicación de células preosteoblásticas y la formación ósea. (Torrijos, 2005)

En los estudios en fase II con diferentes dosis de ranelato de estroncio, frente a placebo, se ha observado que la dosis mínima de ranelato de estroncio efectiva para prevenir la pérdida ósea sería de 1 g/día, y la que ofrece una mejor combinación de eficacia es de 2 g/día. Los estudios en fase III, uno de prevención de fracturas vertebrales (SOTI) y otro de fracturas periféricas (TROPOS), realizados con 2 g/día de ranelato de estroncio frente a placebo, encuentran una reducción de las fracturas vertebrales del 49% en el primer año y del 41% a los 3 años. El ranelato de estroncio induce la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, es bien tolerado y puede ser un tratamiento útil para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres con osteoporosis. (Torrijos, 2005).

El estroncio puede aumentar la curación de fracturas. Fue observado en ratas tratadas durante 8 semanas, con mejoría significativa ($p < 0,01$) de las propiedades mecánicas de las tibias fracturadas. El hueso en el sitio de fractura fue más maduro y de mejor distribución. En estudio comparativo con teriparatida, en animales, ambas drogas incrementaron significativamente el volumen del callo óseo. El efecto dual de ranelato de estroncio se manifiesta en los marcadores del metabolismo óseo, con incremento de los indicadores de formación (fosfatasa alcalina ósea [FAO]) y disminución de los resortivos (hidroxiprolina, desoxipiridinolina y C-telopéptidos [CTX]) en animales y en pacientes con osteoporosis. En mujeres con osteoporosis menopáusica, los niveles de FAO se incrementan y los de CTX disminuyen significativamente respecto del placebo a partir del basal, luego de 3 años de tratamiento. (Galish, 2011).

Si bien el estroncio es considerado como primera línea de tratamiento para osteoporosis en algunos países, la gran mayoría de pacientes reciben previamente bifosfonatos y cambian a estroncio, debido a los efectos adversos o por falta de respuesta terapéutica. Los bifosfonatos son potentes inhibidores del remodelado, y persisten en el tejido óseo mucho tiempo luego de suspendidos. Al considerar que el estroncio se deposita predominantemente en hueso recién formado, la exposición previa a bifosfonatos puede inhibir la acción de estroncio de la misma manera que ocurre con la teriparatida. En un estudio realizado en mujeres con osteoporosis, un grupo sin bifosfonatos previos y otro con exposición mayor a un año, se demostró un incremento de DMO de raquis en el grupo virgen de tratamiento. Los cambios fueron más marcados en los primeros 6 meses. (Galish, 2011).

Los efectos adversos detectados en pacientes, a quienes se les administró ranelato de estroncio, fueron moderados y transitorios. Los más frecuentes estuvieron relacionados con el aparato digestivo: náuseas y diarrea. Ambos efectos adversos disminuyeron al cabo de los 3 primeros meses de administrado el tratamiento. En pacientes mayores de 80 años, el efecto adverso más frecuente fue la cefalea, seguido de los efectos adversos del aparato digestivo. Uno de los problemas controvertidos es la trombosis venosa. En un metaanálisis de estudio en fase 3, se encontró que, tras 5 años de tratamiento con RE, la incidencia anual de casos de tromboembolismo es muy baja. Como consecuencia, en la ficha técnica del producto se ha incluido la recomendación de que se tomen precauciones en las pacientes con riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, especialmente en caso de historia previa de tromboembolismo venoso. (Palacios *et al.*, 2012).

Ha llamado la atención la descripción de unos pocos casos de síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en pacientes en tratamiento con RE. Se trata de una reacción de hipersensibilidad muy infrecuente, que aparece a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento, consistente en fiebre, exantema, eosinofilia y afectación sistemática, como adenopatía, hepatitis, nefritis. La European Medicines Agency ha valorado los datos, y recomienda que los pacientes deban ser informados para que abandonen el tratamiento y busquen atención médica cuando aparezca un exantema. Aunque no hay datos de pacientes con insuficiencia renal, se considera que el RE puede

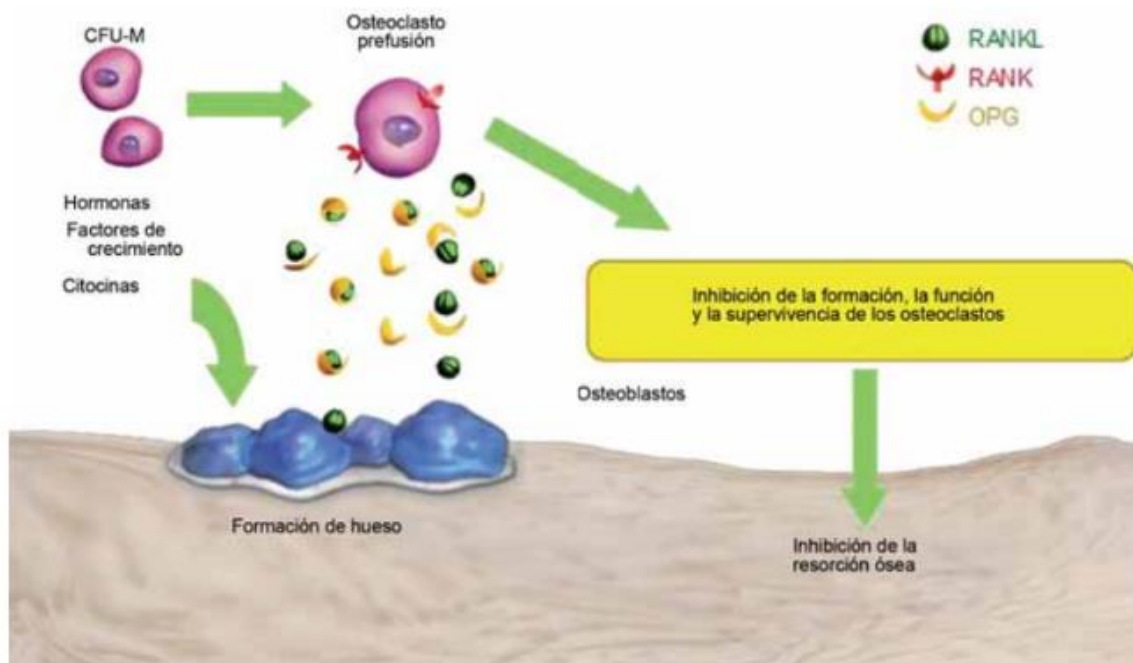
aumentar sus concentraciones, en caso de disminución de la función renal, y el consecuente descenso de su eliminación por el riñón. (Palacios *et al.*, 2012)

Bloqueadores del RANKL

El sistema de anticuerpos inhibidores RANKL se identificó hace poco más de diez años. Su importancia en la fisiología ósea es de tal magnitud, que ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo óseo. El denosumab es un anticuerpo monoclonal, el primero totalmente humano, que actúa como un potente y totalmente específico inhibidor del ligando RANKL. Esta unión evita la interacción del RANKL-L-RANKL, al inhibir la formación y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez disminuye la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Denosumab fue aprobado en los dos últimos años, primero por la FDA y luego por la Unión Europea, para tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, y también para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas. (Neyro, Cancel & Palacios, 2013).

La unión de RANKL a su receptor natural en la superficie celular de los osteoclastos y sus precursores estimula la fusión de los preosteoblastos, promueve la adhesión de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis. La osteoprotegerina es, a su vez una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúan como un receptor señuelo que impide la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la osteoprotegerina impide que cada una de las acciones del RANK-L disminuya el número de osteoclastos y aumenta su apoptosis. Con base en el conocimiento de los efectos antagónicos de las proteínas RANK-L y la osteoprotegerina, es fácil entender de los efectos antagónicos de las proteínas RANK-L y la osteoprotegerina; es fácil entender que la remodelación ósea depende, en última instancia, del equilibrio entre ambas que, a su vez, están influidos por los múltiples factores. (Neyro, Cancel & Palacios, 2013).

Figura 27. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema de RANK-L



Nota: Neyro, Cancel & Palacios (2013).

Los anticuerpos inhibidores del RANKL o de la antiesclerostina (AcSOST) surgen como alternativas innovadoras para el tratamiento de la osteoporosis. La atracción tecnológica está dada por un mecanismo de acción original que, aplicado a ciertas concepciones de la fisiopatología ósea, parecerían acercar la promesa terapéutica hasta la cura de la osteoporosis. Sin embargo, el conocimiento actual de las causas de fragilidad esquelética no es completo, y/o necesita maduración en muchos aspectos como para que, con propuestas mecanicistas, se puedan pronosticar beneficios reales. La ciencia de hoy pone el foco en los anticuerpos diseñados para inhibir la citoquina ligando del receptor activador NFκB (RANKL), y en las señales Wnt del sistema celular óseo como posibles generadores de nuevos tratamientos. (Roldan, 2015).

Tratamientos no farmacológicos

La osteoporosis es una patología con grandes repercusiones físicas y socioeconómicas, que se caracteriza por una disminución de la densidad y la calidad de

huesos. El hueso se vuelve débil y puede romperse con facilidad, ocasionando un mayor riesgo de fracturas. Es la principal causa de fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas y ancianos, lo cual se asocia a una disminución de la calidad de vida. La revisión de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en las bases de datos internacionales, ponen de manifiesto que existe un gran número de factores no farmacológicos que tienen efectos positivos sobre la densidad ósea, así como en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis. (Schurman *et al.*, 2007).

Calcio

Una dieta óptima para el tratamiento (o prevención) de la osteoporosis incluye una ingesta adecuada de calorías (para evitar la desnutrición), el calcio y la vitamina D. Las mujeres postmenopáusicas (y los hombres mayores) deben tener un adecuado suplemento de calcio elemental (generalmente de 500 a 1000 mg/día), en dosis divididas antes de los alimentos, de tal manera que su consumo de calcio total, incluyendo el calcio de alimentos, se aproxima a 1200 mg/día. Los suplementos de calcio también pueden afectar favorablemente los lípidos séricos. Las mujeres también deben ingerir un total de 800 unidades internacionales de vitamina D al día. Las dosis más altas se requieren si tienen mala absorción o metabolismo rápido de vitamina D, debido a la terapia concomitante de fármaco anticonvulsivo. (Schurman *et al.*, 2007).

Dieta

La dieta debe garantizar un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Si se observa deficiencia de estos elementos, deben administrarse suplementos para reducir esta carencia. Las cantidades recomendadas son entre 1.000 y 1.200 mg de calcio, y entre 800 y 1.000 UI diarias de vitamina D, junto con una exposición solar moderada, para facilitar la síntesis endógena de vitamina D. El empleo en exceso de calcio y vitamina puede aumentar ligeramente la incidencia de cálculos renales y el riesgo cardiovascular. (Axelsson *et al.*, 2018).

Tabla 14. Cantidades recomendadas de minerales y vitaminas que favorece la salud ósea

	Cantidad recomendada	Alimentos
Calcio	800 mg/día	Lácteos, sardinas en aceite, yemas de huevo,

		almendras, avellanas, espinacas, soja, anchoas y langostinos.
Fósforo	700 mg/día	Pescado, conservas, gambas, pollo, huevo, almendras, semillas de girasol.
Magnesio	325 mg/día	Semillas de girasol, almendras, maní, garbanzos, soja, guisantes, avellanas, pistachos.
Potasio	2000 mg/día	Vegetales de hoja verde, bacalao, cangrejo, jamón, tomate, zanahoria, pimiento berenjena.
Vitamina A	1000 ug/ día	Hígado, zanahoria, espinaca, margarina, mantequilla, huevo, pescado, tomate.
Vitamina D	5 ug/día	Conservas de pescado azul, atún, huevo, sardinas, gamba, margarina.
Vitamina K	75 ug/día	Repollo, espinacas, lechuga, coliflor, cordero, pollo, chocolate, almendras, avellanas.

Nota: Elaboración propia, a partir de datos de Axelsson *et al.* (2018).

La ingesta diaria de cantidades óptimas de calcio, fósforo, magnesio, potasio y vitaminas (A, D, K) resulta fundamental para la correcta formación del hueso, ya que intervienen directamente en el proceso de remodelación ósea. Las isoflavonas naturales, por su leve acción estrogénica, parecen tener un papel protector frente a las fracturas por fragilidad; no obstante, no hay suficientes datos científicos que avalen su eficacia, ni sobre sus efectos adversos, por lo que su uso continuado en prevención de osteoporosis es cuestionable. Por otra parte, las dietas hiperproteicas y las ricas en sodio afectan a la reserva de calcio, y las vegetarianas estrictas (ricas en fitatos y oxalatos) pueden facilitar la precipitación del calcio, impidiendo su absorción. (Axelsson *et al.*, 2018).

Cuando la enfermedad celíaca es un importante contribuyente a la osteopenia, una dieta libre de gluten puede resultar en la mejora de la densidad mineral ósea. Los datos sobre el impacto de la ingesta de proteínas en la densidad ósea son contradictorios. Mientras que algunos estudios sugieren que el aumento de la ingesta de proteínas puede estar asociado con un menor riesgo de fracturas de cadera y la pérdida ósea, otros sugieren

que la ingesta alta de proteínas puede aumentar la resorción ósea y la excreción de calcio. Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos contradictorios, no se recomienda la modificación de la ingesta de proteínas, como estrategia para la prevención de la pérdida ósea. (Schurman *et al.*, 2007).

Ejercicio

El ejercicio, a través de la actividad muscular que implica, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura, aproximadamente el 5% de las caídas. No importa qué actividad se haga: el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta de actividad física con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos en el tiempo de acuerdo con las condiciones físicas. (Lugones, 2011).

Los ejercicios activos utilizando carga y contrarresistencia aumentan modestamente la densidad mineral axial (1 al 3% por año), y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico. Los ejercicios que contribuyen a fortalecer los músculos de miembros inferiores y antigravitatorios reducen el riesgo de caídas y subsecuentes fracturas. La simple actividad física asociada al estilo de vida ya tiene un efecto importante: las mujeres con actividad sedentaria sentadas por más de 9 horas diarias tienen un riesgo 43% mayor de fracturas de cadera que las más activas (sentadas por menos de 6 horas diarias). La fuerza de los músculos paraespinales es menor en mujeres osteoporóticas; su fortalecimiento reduce el riesgo de fracturas vertebrales y previene la postura cifótica asociada a osteoporosis y el envejecimiento, que a su vez constituye un riesgo independiente de fracturas vertebrales. (Lugones, 2011).

A modo de ejemplo, en un estudio prospectivo de cohortes de más de 61.000 mujeres posmenopáusicas, las mujeres que caminaban cuatro horas o más por semana tenían un riesgo 40% menor de fractura de cadera que los que caminaban \leq una hora por semana. El ejercicio también tiene efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea

(DMO) en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Un metaanálisis de 43 ensayos aleatorios de ejercicio y la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas, mostró un efecto positivo del ejercicio sobre la DMO en la columna lumbar (diferencia de 0,85 significa, CI 0,62-1,07 95 %) y el trocánter (media diferencia de 1.03, IC 95%: 0,56 a 1,49), en comparación con los controles. (Lugones, 2011).

Una variedad de tipos de ejercicios, incluyendo los de resistencia, correr, saltar, caminar, fue eficaz. El tipo más eficaz de ejercicio para la BMD del cuello femoral era no soportar el peso del ejercicio de alta fuerza (por ejemplo, entrenamiento de fuerza progresivo de la resistencia), mientras que un programa combinado (mezcla de más de un tipo de ejercicio) era más eficaz para la DMO de la columna lumbar. (Lugones, 2011).

Lugones también comenta que no hay pruebas convincentes de que el ejercicio de alta intensidad, como correr, es de mayor beneficio que el ejercicio de baja intensidad, como caminar. Porque el disfrute del régimen es importante (los beneficios del ejercicio se pierden rápidamente después de que la mujer deja de hacer ejercicio), se recomienda que las mujeres escojan un soporte de peso, un régimen de ejercicio regular, que gozan de facilitar el cumplimiento a largo plazo. El exceso de ejercicio en mujeres premenopáusicas puede conducir a la pérdida de peso y amenorrea, lo que provoca la osteoporosis.

Otros hábitos

La exposición al sol aporta vitamina D, y eso favorece la absorción de calcio a nivel intestinal y se encuentra en muy pocos alimentos; se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioleta. En época estival, se indican exposiciones cortas, entre 15 y 20 minutos, fuera de los horarios pico de radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben aumentarse. En jóvenes y adultos, la exposición puede ser de menos tiempo. Esta exposición debe repetirse 2-3 veces por semana. En algunos casos, es aconsejable que el médico indique una suplementación con vitamina D, sobre todo en las personas mayores de 65, años que permanecen adentro de su casa la mayor parte del tiempo. (Mendoza, 2013).

Diversos estudios epidemiológicos han objetivado una relación entre el consumo de cigarrillos y una menor DMO, una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera, además de ser más recurrentes y que precisan más tiempo para su curación. Se habla de un efecto tóxico directo del tabaco, disminuyendo la actividad osteoblástica del hueso.

También se sabe que el tabaco disminuye la absorción intestinal de calcio, pero el mecanismo etiopatogénico más importante es consecuencia de su efecto antiestrogénico.

Los hábitos tóxicos habituales, el tabaco y el alcohol, tienen efectos negativos sobre el hueso. El tabaquismo produce alteraciones en las hormonas calciotrópicas, menor absorción intestinal, disrupción en el metabolismo y en la producción de hormonas sexuales, alteración en el metabolismo de las hormonas adrenocorticales y alteración de la osteogénesis por acción sobre el sistema RANK/RANKL/OPG, y por efecto directo sobre las células. En los tabaquistas se ha descrito menor concentración de 25 OH y 1,25 (OH)₂ vitamina D. Podría ser por acción sobre la 25 hidroxilasa hepática (CYP2R1), causando mayor metabolismo de la vitamina D, similar al efecto sobre los estrógenos. El descenso de calcitriol [1,25 (OH)₂ vitamina D] no tiene explicación clara. Se ha relacionado con la menor concentración de 25 OH vitamina D o con menores tenores de parathormona (PTH). (Galich, 2016).

En relación con este hallazgo, se han descrito valores más bajos de PTH en fumadores con hiperparatiroidismo primario respecto de no fumadores. También hay menor absorción intestinal de calcio en fumadores, probablemente por la alteración de las hormonas calciotrópicas. Se ha propuesto que la nicotina altera el metabolismo de los estrógenos por inhibición reversible de la aromataasa, por estimulación de la 2 α -hidroxilación de estradiol, generando metabolitos inactivos y elevando la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), con menor disponibilidad de estradiol libre. No está bien definido el efecto del tabaquismo sobre la testosterona. (Galich, 2016).

Sin embargo, Mendoza (2013) también comenta: hay estudios que sugieren que la asociación entre el consumo de cigarrillos y los trastornos del metabolismo óseo son falsas, y que las diferencias observadas son a causa de los distintos factores demográficos y de estilos de vida entre fumadoras y no fumadoras (las mujeres fumadoras son más delgadas, más sedentarias, consumen más alcohol, y tienen la menopausia más precoz que las no fumadoras).

Según Mendoza (2013), el alcohol es el tóxico más perjudicial. El consumo crónico de alcohol tiene efecto directo depresor sobre la actividad del osteoblasto, y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fósforo y magnesio; altera el metabolismo de la vitamina D; provoca alteraciones endocrinas y nutricionales, todo lo cual, aboca al paciente a una situación de OP que, junto con una mayor frecuencia de caídas, condiciona un incremento importante en el riesgo de fracturas.

Papel del farmacéutico asistencial en la osteoporosis

La osteoporosis precisa ser diagnosticada atendiendo a diversos aspectos (anamnesis, pruebas densitométricas y bioquímicas, entre otros), obviamente por un médico especialista. Sin embargo, como ya se ha apuntado, está infradiagnosticada en todo el mundo, incluyendo los países más desarrollados sanitaria y económicamente. Por ejemplo, en Alemania solo un 21% de los pacientes con osteoporosis han sido objeto de un diagnóstico apropiado, e incluso una proporción inferior ha recibido el tratamiento adecuado. La situación en España no es diferente, ya que se estima que, de los aproximadamente 3 millones de personas, quienes se encuentran afectadas por esta patología, tan solo el 18% de ellas se encuentran correctamente diagnosticadas. (Axelsson *et al.*, 2018).

Por este motivo, la farmacia comunitaria puede y debe participar activamente en la detección de posibles casos de osteoporosis no diagnosticados médicamente, así como en la educación sanitaria de la población (tanto masculina como femenina) sobre esta importante cuestión de salud pública. Obviamente, también debe participar en la optimización del tratamiento, potenciando la adherencia al mismo por los pacientes (se trata de uno de los tratamientos con menor adherencia), en la información de medidas relativas al estilo de vida, a las instrucciones para la administración de los medicamentos, y la detección y prevención de interacciones farmacológicas y de efectos adversos. Además, es importante recordar que se debe evitar el uso de muchos de los medicamentos empleados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis durante la gestación, o en aquellas mujeres que planifiquen un embarazo. (Axelsson *et al.*, 2018).

Tabla 15. Actuación de la prevención de la osteoporosis por el farmacéutico

Educación sanitaria de la mujer perimenopáusica (climaterio)	Informar sobre aspectos de su sintomatología que le preocupen, y orientándola acerca de los cambios que puede experimentar durante esta etapa.
Facilitar la detección precoz	De los síntomas sugerentes de osteoporosis, y controlar parámetros, para evitar o minimizar los efectos de las complicaciones a largo plazo.
Potenciar hábitos de vida saludables en la población general	Dieta equilibrada, abandonar el tabaquismo y moderación en el consumo de alcohol, realización de ejercicio físico moderado.
Importancia de una correcta alimentación	Es recomendable ingerir alimentos con alto contenido de calcio, como la leche y sus derivados, fruta, vegetales de hojas verdes, frutos secos y pescados azules (por su contenido en vitamina D).
Realizar educación sanitaria para evitar la automedicación	Con fomento del cumplimiento terapéutico, verificando que el paciente sabe cómo y cuándo debe tomar su medicación, y detectando la posible interacción de la medicación.
Proponer el servicio de seguimiento farmacoterapéutico	Se logra verificando que la medicación es utilizada correctamente, siendo efectiva y segura.
Exposición al sol de al menos 15 minutos al día de la cara y el cuello	Ayudará al organismo a sintetizar la vitamina D. Si es posible, es preferible tomar el sol en las primeras horas de la mañana.
Higiene postural	Al recomendar las formas correctas de sentarse, alzar objetos pesados y hasta de

	dormir.
--	---------

Nota: Elaboración propia, a partir de datos de Axelsson *et al.* (2018).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

Según Hernández, Fernández & Baptista (2016), el enfoque cualitativo se guía por diferentes áreas o temas significativos de la investigación; se recolecta información y se procede al análisis de los datos respectivos. En las revisiones bibliográficas, las cuales llevan un intensivo análisis de la literatura, se pueden generar preguntas antes, durante y después de la recolección e interpretación de estos datos, lo que sirve para identificar cuáles son las preguntas más relevantes del tema a investigar. Este tipo de enfoque se selecciona cuando el principal propósito es examinar la forma en la que las personas logran percibir y experimentar fenómenos que los rodean; también es recomendable utilizarlo cuando el tema de investigación es poco explorado. Este proceso cualitativo inicia con una respectiva idea de investigación.

Como se menciona anteriormente, una revisión bibliográfica tiene como fin realizar una exhaustiva investigación documental, condensar un volumen bastante amplio de información procedente de muchas fuentes, lograr establecer relaciones intertextuales y analizar las diferentes posturas frente a un problema, con el fin de lograr escribir un texto coherente que sintetice los resultados y las conclusiones. Por otra parte, para este tipo de investigación se da la recolección de datos sin medición numérica, para descubrir, o bien afinar, preguntas de investigación durante el proceso de interpretación. (Hernández *et al.*, 2016).

En esta revisión bibliográfica correspondiente se pretende utilizar un enfoque cualitativo, ya que se desea analizar la efectividad y seguridad, como también conocer los principales beneficios y efectos secundarios que puede presentar la monoterapia con romosozumab como nueva terapia, con el fin de tomar en cuenta, en el futuro, nuevas terapias alternativas farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis, pues de esta patología día con día crece más su incidencia a nivel mundial, y el abordaje terapéutico convencional presenta muchas limitantes y efectos secundarios.

Diseño de investigación

En la metodología de una investigación no experimental, en este caso, una revisión bibliográfica, se puede utilizar para un diseño transversal o transeccional, los cuales son tipos de diseños, en una investigación, que mantienen como objetivo principal la recolección de datos en un momento o tiempo único, descubriendo las variables que permitan destacar cuál ha sido la incidencia y la interrelación en un momento específico analizado en la actualidad, y con esto se logra examinar las diferentes propuestas de los autores a través del tiempo, para así relacionar cuáles han sido los cambios más relevantes. (Hernández *et al.*, 2016).

Con la definición anterior, la investigación es transversal, porque se pretende seguir una línea de tiempo de investigación desde el desarrollo del fármaco hasta su actualidad; también se distingue por la posibilidad de brindar una orientación comparativa por medio del análisis de variables, debido a que la investigación realizada se enfoca en el fármaco romosozumab para determinar eficacia y seguridad.

Los autores Hernández, Fernández & Baptista (2016) mencionan, en su libro, que los diseños transversales descriptivos tienen, como objetivo principal, indagar sobre la incidencia en las diferentes modalidades de una o más variables en la probación; este procedimiento consiste en seleccionar variables en un grupo de personas, objetos, fenómenos, o bien contextos, y proporcionar su debida descripción; aquellas investigaciones que establezcan una hipótesis también son de diseño descriptivo. Con todo lo mencionado anteriormente, se puede definir este trabajo como una revisión bibliográfica, que tiene un diseño transversal descriptivo.

Fuentes de información

En este apartado se mencionan los artículos científicos que se tomaron en cuenta para la realización de la revisión bibliográfica. Se seleccionaron 15 artículos científicos específicos, los cuales fueron publicados entre el período del 2010 al 2019; estos aportan diferentes tipos de información, la cual es necesaria e indispensable para lograr responder los tres objetivos específicos planteados.

Tabla 4. Fuentes de información de la recopilación de artículos

Referencia	Resumen
Botell. A. & Lugones M. (2001). Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas. Revista Cubana. Cuba.	Se revisó el tema de la osteoporosis en la menopausia, las opciones para su prevención y sus factores de riesgo, así como diferentes formas terapéuticas y enfoque epidemiológico de esta entidad, llamada por algunos "epidemia silenciosa". Se destacó la importancia que tiene la educación sobre medidas de prevención y promoción, como elementos de gran valor en la atención de esta enfermedad, donde una correcta educación para la salud, unida a enfoques terapéuticos integrales, lograría reducir su repercusión negativa sobre la calidad de vida de quienes la padecen.
Sánchez, A. (2006). El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Colombia	Los bifosfonatos son una herramienta muy útil, y posiblemente de elección, para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. No obstante su probada eficacia, se sabe que una de las causas de reducción de la adherencia de las pacientes al tratamiento es la de los efectos adversos gastrointestinales; también es conocida su escasa absorción.
Coloma, J., Ros C. & Castelo, C. (2009). Osteoporosis. Fisiología y patología. Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología	Para conocer, diagnosticar, prevenir y tratar la osteoporosis es preceptivo conocer la fisiología del hueso, no solo como elemento

	<p>único que permite funciones como el movimiento, sino también como sistema, ya que el conjunto del esqueleto supone un elemento vivo y dinámico, determinante en la homeostasis del organismo.</p>
<p>Arboleya, L. (2011). Efectos adversos de los bisfosfonatos. España</p>	<p>Los aminobifosfonatos son fármacos que han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la osteoporosis desde hace más de 20 años. Aunque en los estudios principales realizados para obtener la aprobación de su comercialización no se registraron efectos adversos relevantes, en los últimos años, y como resultado de la farmacovigilancia, se ha comunicado, de manera irregular, una serie de complicaciones, algunas potencialmente graves, que han puesto en duda la seguridad de estos fármacos</p>
<p>Posada, A., Aguirre, H., García, J., Lodoño, J. & Valle R. (2016). Nuevas terapias en osteoporosis. España</p>	<p>Numerosas investigaciones con respecto a nuevas estrategias de tratamiento han sido desarrolladas, y tienen como objetivo inhibir la resorción ósea excesiva o aumentar la formación de hueso. Entre los tratamientos más prometedores está el denosumab, un anticuerpo monoclonal que ejerce su acción contra el activador del receptor del ligando NF-kappa B.</p>
<p>Bravo, G. & Morcillo, M. (2017). Osteoporosis, prevención y tratamientos: nuevos fármacos. España</p>	<p>La osteoporosis es una enfermedad crónica de afectación ósea, que conlleva una menor resistencia esquelética y mayor riesgo de fractura. Cada año, la osteoporosis causa a nivel mundial más de 1,3 millones de</p>

	<p>fracturas vertebrales, de muñeca y de cadera, siendo esta última la más grave, que requiere de complejas y costosas intervenciones quirúrgicas. La osteoporosis se considera la enfermedad metabólica ósea más prevalente, estimándose que actualmente afecta al 20-30% de la población mayor de 50 años.</p>
<p>Clifford, J. & Rosen, M. (2017). Romosozumab promising or practice changing. Inglaterra</p>	<p>Durante la última década, el paisaje de osteoporosis ha cambiado. Aunque hay más opciones de tratamiento disponibles, menos mediciones de hueso se realizan en masa, y menos recetas para los agentes antiosteoporosis se están escribiendo, lo último probablemente relacionado con preocupaciones sobre conocidos efectos secundarios de los bifosfonatos, como las atípicas fracturas femorales y osteonecrosis de la mandíbula.</p>
<p>Fuentes, F. & Campos, C. (2017). Enfrentamiento de la osteoporosis post menopáusica en la consulta. Chile</p>	<p>La osteoporosis es un desorden esquelético que afecta aproximadamente al 21% de las mujeres entre 50 y 84 años. Su importancia radica en que se asocia a un aumento en el riesgo de fractura y, por lo tanto, a un incremento en la morbilidad.</p> <p>El diagnóstico puede ser realizado mediante historia clínica o densitometría mineral ósea.</p>
<p>Ishibashi, H., Crittenden, D.B., Miyauchi, A., Libanati, C., Maddox, J., Fan, M., Chen, L. & Grauer, A. (2017). Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. Japon</p>	<p>El romosozumab es un anticuerpo monoclonal, que inhibe la esclerostina y aumenta rápidamente la densidad mineral ósea (DMO), a través de un doble efecto sobre el hueso, al aumentar la formación ósea</p>

	<p>y disminuir la resorción ósea, como se muestra en un estudio global de fase 2 en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea.</p>
<p>Cosman, F., Crittenden, D., Ferrari, S., Khan, A., Lane, N., Lippuner, K., Matsumoto, T., Milmont, C., Libanati, C. & Grauer, A. (2018). FRAME study: the foundation effect of building bone with 1 year of Romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to Denosumab.</p>	<p>El romosozumab es un agente formador de hueso, con un doble efecto de aumentar la formación de hueso y disminuir la resorción ósea. En el estudio de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (FRAME), las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis recibieron romosozumab 210 mg s.c. o placebo una vez al mes durante 12 meses, seguido de denosumab 60 mg s.c. una vez cada 6 meses en ambos grupos durante 12 meses.</p>
<p>McClung, M., Brown, J., Diez, A., Resch, H., Caminis, J., Meisner, P., Bolognese, M., Goemaere, S., Bone, H., Zanchetta, J., Maddox, J., Bray, S. & Grauer A. (2018). Effects of 24 months of treatment with Romosozumab followed by 12 months of Denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a Randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. Argentina</p>	<p>Durante 12 meses, romosozumab aumentó la formación ósea y disminuyó la resorción ósea, lo que resultó en una mayor densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con baja DMO. Aquí, se informa la extensión del estudio, que evalúa 24 meses de tratamiento con romosozumab, la interrupción de romosozumab, alendronato seguido de romosozumab y romosozumab seguido de denosumab.</p>
<p>Lewiecki, E., Dinavahi, R., Castro, M., Ebeling, P., Adachi, J., Miyauchi, A., Gielen, E., Milmont, C., Libanati, C. & Grauer A. (2019). One year of Romosozumab followed by two years of Denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. Estados Unidos.</p>	<p>El romosozumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une e inhibe la esclerostina, tiene el doble efecto de aumentar el hueso, con formación y disminución de la resorción ósea. Como se informó anteriormente, en el estudio fundamental de</p>

	<p>fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, las mujeres con un puntaje T de -2.5 en la cadera total o el cuello femoral recibieron placebo subcutáneo o romosozumab una vez al mes durante 12 meses, seguido de denosumab subcutáneo abierto cada 6 meses, por un período adicional de 12 meses.</p>
<p>Martin, M., Sansalone, V., Cooper, D., Forwood, M. & Pivonka, P. (2020). Assessment of romosozumab efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis: results from a mechanistic PK-PD mechanostat model of bone remodeling. España</p>	<p>Este artículo presenta un marco teórico para el estudio de la eficacia del romosozumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la esclerostina para el tratamiento de la osteoporosis. Se desarrolla un modelo mecanicista farmacocinético-farmacodinámico integral (PK-PD) del efecto del tratamiento farmacológico en la remodelación ósea en la osteoporosis posmenopáusica (PMO).</p>
<p>Lukert, A. (2020). Which drug next? Sequential therapy for osteoporosis. Endocrine Society</p>	<p>La proliferación de medicamentos con modos de acción únicos para tratar la osteoporosis, ha sido muy bienvenida. El miedo a las complicaciones, aunque raras, asociadas con los bisfosfonatos a largo plazo (PA) cambiaron los patrones de prescripción. Los BP se almacenan en el hueso durante años. Medicamentos no almacenados en los huesos: por ejemplo, la abaloparatide, la teriparatida, el denosumab y el romosozumab han ampliado el arsenal para tratar la osteoporosis, pero han presentado nuevos desafíos.</p>
<p>Shakeri, A. & Adanty, C. (2020). Romosozumab</p>	<p>El romosozumab (ROMO) es un anticuerpo</p>

<p>(sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women.</p>	<p>monoclonal recientemente aprobado (aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos [FDA] en abril de 2019, y Health Canada en junio de 2019) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. ROMO funciona inhibiendo selectivamente la esclerostina, una glucoproteína que inhibe los osteoblastos y promueve aún más la resorción ósea.</p>
--	--

Nota: Elaboración propia con información de artículos utilizados.

Unidades de análisis

Objetivo Específico	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Determinar la eficacia y seguridad que presenta el romosozumab como nueva alternativa contra los tratamientos convencionales como alendronato para la osteoporosis.	Eficacia y seguridad.	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (Real Academia Española. 2019).	Revisión de artículos científicos.
Identificar los principales beneficios que tiene el romosozumab para la osteoporosis, con el fin de establecer la utilidad que presenta esta nueva alternativa terapéutica.	Beneficios.	Según la Real Academia Española (2019): “Bien que se hace o se recibe”.	Revisión de artículos científicos.
Comparar la presencia de efectos secundarios más relevantes que presentan el romosozumab y el alendronato, para así poder destacar si son seguros para ser utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.	Efectos secundarios.	Aquellos que siguen por virtud de una causa. (Real Academia Española, 2019).	Revisión de artículos científicos.

Criterios de inclusión y exclusión

En esta revisión bibliográfica se incluyeron artículos científicos, relacionados con la patología de osteoporosis, tipos de tratamiento tradicionales, y la relación que existe

entre esta patología y los anticuerpos monoclonales, los cuales fueron tomados de las principales bibliotecas virtuales, tanto a nivel nacional como internacional, entre un rango no mayor a diez años, tanto en idioma español como en inglés. Se excluyeron todos aquellos artículos científicos de páginas no confiables, fuentes terciarias, en las cuales la información presente no estuviera debidamente referenciada o directamente relacionada con el tema. Tampoco se estudiaron aquellos artículos científicos que no presentaban fecha de elaboración, ni los que sobrepasaban los diez años de publicación.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se van a exponer y analizar los resultados de la presente investigación, los cuales comprenden un análisis del efecto farmacológico que tiene el anticuerpo monoclonal Romosozumab y el tratamiento tradicional como alendronato, abarcando temas como la eficacia y seguridad que tienen estos fármaco, sus principales beneficios y efectos adversos, esto para observar sus diferencias como tratamientos para tratar la osteoporosis en personas postmenopáusicas con riesgo de quebradura. El análisis realizado en este apartado se deriva del objetivo principal y de los tres objetivos específicos planteados al principio de esta investigación, tomando artículos previamente seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, encontrados en las bases de datos como NCBI, PUBME, entre otras.

El 09 de abril de 2019, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la inyección subcutánea de Evenity (romosozumab-aqqg), un inhibidor de la esclerostina para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, definida como un historial de fractura osteoporótica, o múltiples factores de riesgo de fractura, o pacientes que han fallado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible. Evenity es un anticuerpo monoclonal que aumenta la formación ósea. En modelos animales y un ensayo de fase I en adultos sanos, la inhibición de la esclerostina, mediante la administración de un anticuerpo monoclonal con esclerostina, aumentó la masa ósea. Una dosis de Evenity consiste en dos inyecciones, una inmediatamente después de la otra, administradas una vez al mes por un profesional de la salud.

Comparar la eficacia y seguridad que presenta el romosozumab a los tratamientos convencionales como alendronato para la osteoporosis.

Según Posada *et al.* (2016), los anticuerpos monoclonales humanizados antiesclerostina causan mejoría de la señalización del Wnt y un aumento de la masa ósea en roedores y primates no humanos. En un modelo en ratas posmenopáusicas con osteoporosis debido a ooforectomía, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal antiesclerostina aumentó la masa ósea, e impidió la pérdida ósea asociada con la deficiencia de estrógenos. En una etapa posterior en humanos, se demostró que los anticuerpos antiesclerostina

pueden aumentar la DMO y los marcadores bioquímicos de formación ósea en los seres humanos.

Según los expertos, es un medicamento importante, dado que es el primero que parece estimular directamente la formación de tejido óseo. Un incremento de la densidad ósea del 6% se traduce en una duplicación de la fortaleza ósea. Durante los ensayos clínicos, el grupo de pacientes tratadas con romosozumab mostraron una reducción estadísticamente significativa del número de fracturas, tanto clínicas como subclínicas (solo evidentes radiológicamente). (Tricas, 2019).

Los tratamientos tradicionales, como el alendronato para tratar la osteoporosis, ayudan a prevenir la degradación de la densidad ósea; esto es bueno, porque se evita que el hueso se siga debilitando y la persona esté más propensa a una quebradura, pero se debe tener cuidado con la actividad física, porque el hueso sigue siendo débil. El anticuerpo monoclonal romosozumab va ayudar a la formación de masa ósea, pues esto lleva a disminuir el riesgo de tener una quebradura, porque el hueso vuelve a tener una compactibilidad mejor, la calidad de vida y la movilidad de las personas mejoran, ya que estas van a poder realizar actividad física con más confianza de no tener una fractura. (Tricas, 2019).

En un estudio fase 1, 72 sujetos sanos recibieron placebo por vía subcutánea o por vía intravenosa, y fueron seguidos durante un máximo de 85 días; fue bien tolerado y aumentó los marcadores de formación ósea entre 60-100% al día 21. Hubo un aumento estadísticamente significativo en la DMO de hasta el 5,3% en la columna lumbar y un 2,8% en toda la cadera, en comparación con el placebo. El romosozumab aumentó el propéptido aminoterminal tipo 1 del 66 al 147%, disminución del C-telopéptido sérico (sCTX) de 15 a 50%, y aumentó la DMO de columna lumbar entre 4-7%. Las tasas de eventos adversos fueron equilibradas entre los grupos sin hallazgos significativos de seguridad. Estos datos apoyan la inhibición de esclerostina en los trastornos que podrían beneficiarse de una mayor formación ósea. (Posada *et al.*, 2016).

Se conoce que los tratamientos para tratar la osteoporosis, como el alendronato, pueden producir como efecto adverso la osteonecrosis maxilar, que es cuando se pierde el fluido de sangre en el hueso y este muere o colapsa. Se observó, en el estudio de fase 1, que

se obtiene una disminución de C-telopéptido sérico; esto quiere decir que los efectos secundarios, como la osteonecrosis, se van a disminuir con romosozumab de un 15 a un 50%. Por otro lado, se va a obtener un aumento significativo en el propéptido aminoterminal, este sirve como remodelado óseo, donde se va a dar un remplazo del hueso viejo por un hueso nuevo. Al disminuir los efectos adversos y observar un aumento positivo en los marcadores óseos, se puede tener una mejor adherencia de los pacientes al tratamiento. (Posada et al., 2016).

Según (Martínez, 2014) se realizó un estudio con mujeres posmenopáusicas con baja DMO, quienes fueron distribuidas en diferentes grupos tratadas con Alendronato, placebo o Romosozumab a diferentes dosis. Pasado un tiempo, y tras ser evaluado, se observó, con Romosozumab, un aumento transitorio en los marcadores de formación ósea y una disminución más sostenida en los marcadores de resorción ósea, algo que resulta prometedor, pues no se observa en terapias disponibles, como lo son el alendronato. Se observó un aumento de densidad ósea en la columna lumbar, cadera total y el cuello femoral, en comparación con alendronato oral (dosis semanal) o placebo (mensual o cada tres meses).

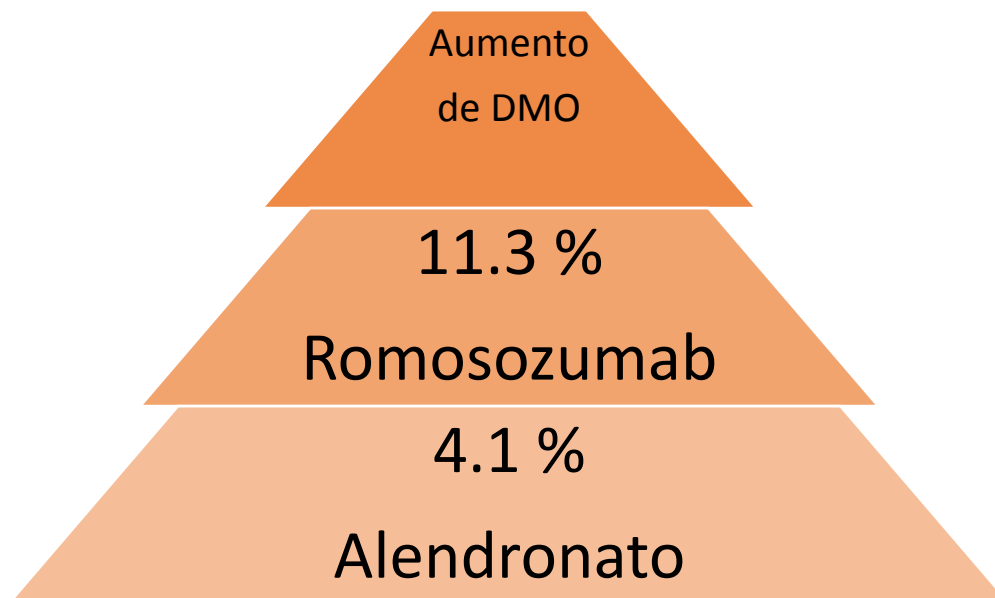
Se dice que el adulto mayor, luego de sufrir una fractura, tiende a tener un deterioro en su salud física y emocional, ya que no puede realizar las actividades cotidianas sin ayuda de alguien; esto afecta tanto física como emocionalmente al paciente. Una de las fracturas que se presenta más en la población con osteoporosis es la fractura de caderas, que lleva a tener una movilidad muy disminuida; esto se puede dar por la administración de un fármaco que no es funcional para requerimientos del paciente. El Romosozumab es el fármaco donde se puede observar, en comparación con alendronato y teriparatida, un mayor aumento en la densidad de columna y cadera total, disminuyendo las posibilidades de una fractura, y aumentando la calidad de vida de los pacientes. (Martínez, 2014)

Los principales resultados del estudio FRAME, en el que han participado cerca de 7.200 pacientes, demuestran que romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, a los 12 y a los 24 meses de tratamiento. También se redujo la incidencia de fracturas clínicas (combinación de fracturas vertebrales y no vertebrales) en el mismo perfil de pacientes a los 12 meses de terapia. En

concreto, los resultados del estudio FRAME demostraron que las mujeres que recibieron una inyección subcutánea de romosozumab cada mes, experimentaron una reducción estadísticamente significativa del 73% del riesgo relativo de una fractura vertebral (de columna) a los 12 meses, mientras que el alendronato redujo el riesgo en un 41% de fractura. (Li, *et al.*, 2009).

Se conoce que los tratamientos, como alendronato, se deben administrar por periodos muy largos, que a partir del año de administración el abandono del tratamiento, por parte de los pacientes, es muy grande. Al tener un medicamento nuevo que, a partir del primer año, por medio de pruebas de densidad, se pueden observar los resultados tan prometedores, esto hace que el paciente permanezca con el tratamiento durante un periodo más prolongado, y la posibilidad de mejorar la movilidad y tener menos dolor generalizado todo el tiempo, hacen que los pacientes comprendan la importancia de la medicación para tratar la osteoporosis. (Li, *et al.*, 2009).

Figura 28. Porcentaje de aumento de DMO en tratamientos para osteoporosis



Nota: Elaboración propia con información tomada de (Herrero, 2016).

La comparación del tratamiento con Romosozumab durante 12 meses con tratamientos durante el mismo periodo de tiempo con Alendronato (Fosamax, 70 mg oral

semanal) o Teriparatida (Forsteo, 20 µg Subcutáneo diario), mostraron que la DMO se vio incrementada un 11,3% en la columna lumbar tras el tratamiento con Romosozumab, un 4,1% tras la terapia con Alendronato. La DMO de cadera total se vio incrementada un 4,1% con Romosozumab, 1,9% con Alendronato. (Herrero, 2016).

En palabras de D. Reese (2020), vicepresidente ejecutivo de AMGEN:

Después de una primera fractura, una mujer tiene cinco veces más probabilidades de sufrir otra fractura en el plazo de un año. En ese sentido, romosozumab supone un avance significativo en el tratamiento de la osteoporosis para los médicos que necesitan tratar a sus pacientes con un medicamento que pueda aumentar rápidamente la densidad mineral ósea en 12 meses. Esta aprobación de la Comisión Europea posibilitará que este tratamiento esté disponible para los millones de mujeres con alto riesgo de fractura en la Unión Europea y se tenga un aumento muy positivo en resultados por su alta eficacia. (pág. 2)

Los pacientes llegan a ser constantes con el tratamiento para la osteoporosis hasta que sufren de alguna fractura, pues durante años no trataron la enfermedad como se debía, o simplemente los medicamentos administrados por el especialista no lograron evitar esta fractura. El romosozumab, al ser un fármaco que ayuda a la formación ósea, llega a ser muy eficaz en las personas que tuvieron fracturas, ya que la formación ósea es mucho mayor que alendronato y teriparatida, y esto ayuda a que la recuperación de los pacientes sea muy eficaz, y pueden volver a sus rutinas cotidianas con más confianza de no tener otras fracturas. (Herrero, 2016).

En todos los estudios realizados para la aprobación de romosozumab, siempre fue demostrado que su aumento en de la DMO en mujeres postmenopáusicas se encuentra en un 20% a un 30 % por encima de alendronato, esto porque se logra obtener una ganancia de masa ósea rápida y logra que la fractura tenga una recuperación favorable y con menos probabilidad de otra fractura en el mismo sitio. Por lo general cuando el paciente presenta una fractura la probabilidad de tener otra fractura aumenta si su tratamiento no es el adecuado. (Herrero, 2016).

Los efectos del romosozumab sobre el recambio óseo reflejan un aumento rápido, marcado y transitorio de la formación ósea y una disminución moderada, pero más sostenida, de la resorción ósea. Los cambios en los marcadores de remodelación ósea, que se observaron con romosozumab, contrastan con los efectos de los bifosfonatos y el activador del receptor de los inhibidores del ligando del factor nuclear κ B, que reducen tanto la resorción ósea como el hueso -marcadores de información-. (McClung *et al.*, 2014).

Estos también difieren de la respuesta a la hormona paratiroidea, con la cual el aumento inicial en los marcadores de formación ósea es seguido por un aumento en los marcadores de resorción ósea. La consecuencia de estos efectos divergentes sobre la formación y resorción ósea con romosozumab es un equilibrio muy positivo en el recambio óseo, lo que explica los aumentos rápidos y grandes en la densidad mineral ósea que se observa. (McClung *et al.*, 2014)

Romosozumab indujo grandes aumentos en los marcadores de formación ósea, disminuyó un marcador de resorción ósea y aumentó la densidad mineral ósea, cuando el fármaco se administró mediante inyección subcutánea a intervalos de un mes o 3 meses. Aunque la dependencia de la dosis no se probó formalmente, las dosis más grandes que se administraron mensualmente (140 mg o 210 mg) produjeron cambios mayores que los otros regímenes. El aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y el fémur proximal fue rápido y sustancial con romosozumab a los 3 meses, y a los 6 meses el aumento fue mayor, con la dosis mensual de 210 mg de romosozumab, que con cualquier comparador activo. (McClung *et al.*, 2014).

Para observar los cambios positivos en los marcadores óseos con romosozumab, y lograr obtener eficacia en el tratamiento, se debe tomar una dosis adecuada, que en este caso es de 210 mg, la cual es la dosis donde ayuda que el aumento sea constante durante el tiempo que se vaya a administrar el fármaco, ya que, administrando una menor dosis, el fármaco no llega a penetrar lo suficiente para que haya acción de este en el hueso. Esto se hace con el objetivo de mejorar la formación ósea, y no haya riesgo de una fractura que afecte al paciente a lo largo de su vida.

Por otro lado, según la International Osteoporosis Foundation (IOF), el tratamiento actual con bifosfonatos (BF) no es lo “efectivo” que se espera. La baja adherencia al

medicamento puesto no presenta mejoría al inicio de la terapia, además de la incomodidad de administración de muchos de estos preparados. Se estima que el 45-50% de los pacientes dejan el tratamiento al cabo de un año de su inicio, lo que se asocia a una menor ganancia de la DMO y a un aumento significativo en el riesgo de fracturas.

Por otro lado, la dosificación y duración del tratamiento no está completamente establecida, habiendo dudas sobre su seguridad a largo plazo, siendo aún materia de futuras investigaciones, ya que se conoce que los BF no se deben tomar por más de 5 años, porque pueden más bien traer consecuencias en la salud de las personas, pero también se sabe que los BF, para observar resultados positivos en la DMO, necesitan ser tomados al menos durante 5 años.

Eso lleva, a su vez, a la búsqueda de nuevos fármacos con mejor perfil de tolerabilidad, seguridad y eficacia, que traten de subsanar las limitaciones en los fármacos actualmente disponibles, observándose cómo los Bifosfonatos (BF) de mayor experiencia clínica, disponibilidad de genéricos, no son eficaces para todos los pacientes en fractura vertebral, no vertebral y cadera, también se observa que, con un uso prolongado (la duración óptima del tratamiento no está bien establecida), hay aparición de osteonecrosis mandibular (ONM) o fracturas atípicas de fémur, lo que ha cuestionado su uso, así como la duración del mismo y la posibilidad de hacer interrupciones en el tratamiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el 2011, recomendó, a través de una nota de seguridad, la reevaluación de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos tras 5 años de tratamiento. Así, en pacientes tratados con BF durante un período de 3 a 5 años con riesgo bajo de fractura, se aconseja retirar el fármaco y reiniciarlo cuando se vuelva a presentar indicación de tratamiento. En cambio, en pacientes con riesgo moderado, se aconseja realizar vacaciones terapéuticas y reevaluar a los 2-3 años, para reiniciar el tratamiento. También recomienda nuevas opciones de medicamentos en los pacientes que llevan un uso prolongado con el mismo tratamiento, para lograr disminuir la posibilidad de aparición de efectos secundarios en los pacientes.

Tabla 16. Comparación de resultados obtenidos del romosozumab contra alendronato.

	Aumento de DMO	Reducción de riesgo de fractura	Fracturas vertebrales	Facturas no vertebrales
Autor	Posada et al., 2016	Li, X. et al., 2009	Bravo, 2017	
Romosozumab	Columna lumbar: 7% Cuello femoral: 2.8%	73 %	48 % menos	19 % menos
Alendronato	Columna lumbar: 3.9% Cuello femoral: 1.2	41%	11.9 % menos	5 % menos

Nota: Elaboración propia con información obtenida de los autores mencionados.

Comparar la presencia de efectos secundarios más relevantes que presentan el romosozumab y el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis.

En este apartado, se van a comparar los efectos secundarios más relevantes de la nueva terapia para la osteoporosis, como lo es el romosozumab, contra la terapia convencional alendronato, con el fin de ver qué terapia genera menos efectos secundarios y va a ser mejor aceptada para la población; también se va conocer la importancia de conocer los criterios principales que se deben tomar en cuenta para dar un tratamiento adecuado dependiendo del estado de la persona, y así lograr que los efectos secundarios sean lo menor deseado.

La Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA), aprobó el fármaco de construcción de huesos para las mujeres posmenopáusicas, que corren un alto riesgo de fractura, pero requiere que la etiqueta tenga una advertencia en el recuadro, la más estricta de la FDA, que señale un mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y

muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares. Debido a que la población para la cual este fármaco fue destinado, la droga tiene un riesgo subyacente para este tipo de problemas cardiovasculares.

Para la administración de romosozumab es de suma importancia un análisis estricto del padecimiento de los pacientes, ya que, a las personas que presenten patologías cardíacas por herencia, o hayan tenido algún accidente cardíaco o cerebrovascular, no deberían administrarle el fármaco, para evitar que este traiga más afectaciones a su salud, o en conjunto con su médico, deben analizar el riesgo-beneficio que puede traer el fármaco a sus vidas.

A la hora de determinar el uso de romosozumab para un paciente, se deben considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año, y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Romosozumab solo debe usarse si el médico y la paciente están de acuerdo en que el beneficio justifica el riesgo. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir este con romosozumab.

Tabla 17. Efectos adversos más relevantes de tratamientos para osteoporosis

Romosozumab	Alendronato
Eventos cardiovasculares graves.	Osteonecrosis de la mandíbula.
Eventos cerebrovasculares.	Fractura femoral atípica.
Osteonecrosis.	Efectos gastrointestinales.
	Hipocalcemia.

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos de Bravo (2017).

En el segundo ensayo, presentado para aprobación de la FDA (ARCH), se juzgaron eventos adversos cardiovasculares graves. Durante un período de 24 meses, se observó un riesgo 48% menor de nuevas fracturas vertebrales en el grupo de romosozumab a alendronato (6,2%) de los pacientes, que en el grupo de alendronato a alendronato (11,9%). El riesgo de fracturas no vertebrales fue menor en un 19% en el grupo de romosozumab a alendronato, que en el grupo de alendronato a alendronato, y el riesgo de fractura de cadera fue menor en un 38%. Los eventos adversos generales y los eventos adversos graves se equilibraron entre los dos grupos. Durante el primer año, los eventos adversos cardiovasculares graves juzgados positivamente se observaron con mayor frecuencia con romosozumab que con alendronato. Durante el período abierto de alendronato, se observaron eventos adjudicados de osteonecrosis de la mandíbula y fractura femoral atípica. (Bravo, 2017).

En las pacientes que reciben romosozumab se ha notificado, en raras ocasiones, osteonecrosis de la mandíbula (ONM). A la hora de evaluar el riesgo de aparición de ONM en una paciente, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo, como la potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (el riesgo aumenta con la potencia antirresortiva del compuesto), y la dosis acumulada de tratamiento contra la resorción ósea, cáncer, comorbilidades (como anemia, coagulopatía, infección), tabaquismo, tratamientos concomitantes: corticoesteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello, mala higiene bucal, enfermedad periodontal, mal encaje de la dentadura postiza, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (como extracción dental).

Bravo (2017) menciona, en un estudio realizado en 419 mujeres, que los efectos adversos de romosozumab fueron pocos diferenciados entre los tratados con placebo y sin placebo. El efecto adverso más destacado del fármaco en estudio fue la reacción en el sitio de inyección, al tratarse de un fármaco de administración subcutánea, donde no llega a ser relevante, para el beneficio obtenido.

Con el romosozumab, al ser administrado mensualmente, la dosis es alta, en comparación con los otros tratamientos, como alendronato, que es administrados por día o semanalmente, pero se ha implementado para ayudar a evitar o reducir esa reacción, de la

administración de la dosis mensual en dos aplicaciones en diferentes lugares que completan la dosis establecida, con el fin de que la dosis sea menor en cada aplicación, y ayude a obtener una disminución en las reacciones que sucedan en el sitio de la aplicación.

El talón de Aquiles de romosozumab es un limitado e inesperado incremento de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares (ictus) y muertes súbitas: 50 casos en el grupo de estudio (2.040 mujeres tratadas con romosozumab) versus 38 casos entre las 2.140 (mujeres tratadas con alendronato). Dicho de otro modo, la incidencia porcentual de problemas cardiovasculares fue del 2,5% (grupo de estudio) vs. del 1,9% (grupo control). No obstante, esta diferencia, con significación estadística, solo se notificó en uno de los dos grandes estudios clínicos, que la Food and Drug Administration exige de manera habitual antes de autorizar un nuevo fármaco. (Tricas, 2019).

La seguridad de los medicamentos no puede evaluarse adecuadamente en estudios que involucren pequeños grupos de tratamiento. En el estudio actual estudiado, la incidencia general de eventos adversos fue equilibrada entre los grupos, con la excepción de la mayor frecuencia de reacciones en el lugar de inyección en los grupos de romosozumab, en comparación con los otros grupos. Se observaron diferencias numéricas entre los grupos de romosozumab y los grupos de control con respecto a la frecuencia de otros eventos adversos informados, pero se produjeron algunas diferencias a favor de romosozumab y otros contra romosozumab, y no hubo relación con la dosis o el momento del evento después de la administración de la droga. (Vidal, Medina & Torres, 2011).

En las pacientes que reciben romosozumab, se ha notificado, en raras ocasiones, fractura atípica por traumatismo leve o de poca energía de la diáfisis del fémur, que puede ocurrir de forma espontánea. Deberá sospecharse que toda paciente, que presente algún dolor nuevo o poco habitual en el muslo, la cadera o la ingle sufre una fractura atípica, y se le deberá evaluar para descartar una fractura de fémur incompleta. En las pacientes que presenten una fractura de fémur atípica, también deberán evaluarse los síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Con base en la evaluación individual de beneficios y riesgos, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con romosozumab.

Vidal *et al.* (2011) comentan que los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes entre los pacientes que toman bifosfonatos, como alendronato por vía oral, para

la prevención y tratamiento de la osteoporosis, pudiendo presentar dispepsia, náuseas, dolor abdominal, esofagitis erosiva, o incluso úlceras esofágicas. La mayoría de los casos de estomatitis se han presentado con alendronato, por lo que el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Holanda ha emitido un informe, en el que se consideran como reacciones adversas establecidas para este fármaco. Actualmente, se cuestiona la aparición de efectos adversos digestivos más importantes, en concreto: el cáncer de esófago.

En el 2007 ya se alertó sobre la existencia de un aumento del riesgo de padecer este cáncer en una por cada 1.000 pacientes entre 60-79 años de edad, en tratamiento con bifosfonatos por vía oral, durante un periodo de 5 años, frente a 2 casos de cada 1.000 que no recibía este tratamiento. Los efectos adversos más destacados de dicho grupo de fármacos son los trastornos gastrointestinales (esofagitis y úlceras); también se ha relacionado, aunque en menores casos, a osteonecrosis mandibular. Dicha reacción adversa puede verse favorecida si el paciente, además, ha sido sometido a extracciones dentarias y cirugías de hueso mandibular. (Vidal *et al.*, 2017).

En el 2009, la FDA comunicó una serie de 23 casos de cáncer esofágico en pacientes tratados con alendronato. Un análisis del registro nacional danés demostró sorprendentemente una incidencia inferior a la de la población control. Se confirmaron estos resultados, al observar una tasa de cáncer esofágico de 0,27/1.000 beneficiarios de Medicare que seguían tratamiento con BF, frente a una tasa de 0,48/1.000 pacientes tratados con otros fármacos antiosteoporóticos.

Estos hallazgos fueron sorprendentes, ya que el perfil de efectos irritativos en la mucosa esofágica de los BF podría ser un factor que incrementara el riesgo, en lugar de reducirlo. En el momento actual, se sospecha la existencia de sesgos de selección, que podrían influir en un determinado sentido según la metodología empleada. Por un lado, los pacientes con historial de dispepsia o reflujo tendrían menos probabilidades de utilizar un BF y, al contrario, los que lo utilizan tendrían más probabilidades de realizar una endoscopia, lo que incrementaría la tasa de diagnósticos de cáncer.

Con los bifosfonatos, uno de los efectos adversos que presentan los pacientes muy frecuentemente son problemas gastrointestinales. Según estudios, al ser el alendronato administrado durante muchos años, a partir de los 3.5 años de ser recetado, los pacientes

pueden presentar este efecto adverso, donde tienen que consultar con su doctor porque, si no se trata, puede llevar a tener cáncer gástrico. Por otro lado, el romosozumab en los estudios de las fases de aprobación no presentó problemas gastrointestinales, donde es beneficioso para aquellos pacientes que presenten problemas gastrointestinales causados por otras patologías o por bifosfonatos.

Un estudio observacional, publicado en British Medical Journal (BMJ), afirmaba que el uso de bifosfonatos orales puede duplicar el riesgo de cáncer de esófago, respecto a los que no los toman. El diseño del estudio era de casos controles anidados, utilizando como cohorte la base de datos de prescripción de atención primaria del Reino Unido. Mostraba un riesgo relativo para los pacientes que habían recibido más de 10 prescripciones de 1,93, y para tratamientos con una duración superior a 3 años de 2,24. (Vidal *et al.*, 2011).

El riesgo de cáncer de esófago no difiere significativamente para el tipo de bifosfonato. Su uso no se asocia con cáncer de estómago o colorrectal. En un comentario adicional al estudio, Diane Wysowski, de la Agencia Americana del Medicamento (FDA), recalca la importancia de estos posibles efectos adversos, y de la necesidad de sopesar riesgos/beneficios antes de prescribir alendronato. (Vidal *et al.*, 2011)

Los efectos adversos oculares de los fármacos representan el segundo motivo de consulta en oftalmología. A nivel ocular, el alendronato por lo general induce reacciones inflamatorias, entre ellas conjuntivitis, uveítis y epiescleritis. Datos procedentes de sistemas de notificación espontánea, y varias publicaciones, sugieren que su uso se puede asociar de manera ocasional a efectos adversos oculares graves, como publicaron Frauenfelder y Rosenbaum Naranjo enumeró siete criterios de causalidad de efectos adversos de un fármaco. Raramente un evento adverso a un fármaco cumple los siete criterios que establecen la certeza de causalidad; solo los bifosfonatos sistémicos cumplen los siete criterios y los criterios de la OMS. (Vidal *et al.*, 2011).

Los problemas oculares son muy frecuentes en toda la población, pero con el paso de los años, las personas cada vez padecen más estas patologías. Las personas con estos problemas oculares casi de inmediato quedan inhabilitadas para el uso de bifosfonatos; por ende, tienen que buscar otro tratamiento que sea beneficioso y no agrave esos problemas. El

romosozumab en sus fases de estudio no presentó problemas oculares, ni se observó que los agravara; por eso, se hace un tratamiento beneficioso para esta parte de la población.

Poco después de la introducción de alendronato oral en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia. La aparición de varios casos de esofagitis y erosiones esofágicas en los estudios de farmacovigilancia, indujo la generalización de medidas preventivas para reducir el riesgo de estas complicaciones (tomar el fármaco con un vaso de 180-240ml de agua en posición erguida, evitando acostarse hasta que hayan transcurrido 30min y se haya ingerido el desayuno), con lo que su incidencia disminuyó drásticamente. (Arboleya *et al.*, 2011).

En el momento actual, tras 15 años desde la comercialización del alendronato, y después de la introducción de otros ABF en la práctica clínica, las pruebas científicas acumuladas indican que el riesgo de efectos adversos digestivos es bajo, habiéndose observado un ligero incremento del riesgo de úlcera gastroduodenal y de eventos esofágicos en pacientes sin patología gastroesofágica previa. (Arboleya *et al.*, 2011).

Tabla 18. Clasificación de los efectos adversos de los bifosfonatos

Efectos adversos extraóseos	Efectos adversos óseos
• Gastroesofágicos.	• Dolor musculoesquelético.
• Oculares.	• Sobresupresión del remodelado.
• Renales.	• Fracturas atípicas.
• Hipocalcemia.	• Osteonecrosis de los maxilares.
• Respuesta de la fase aguda.	
• Fibrilación auricular.	
• Gestación y lactancia.	

Nota: Elaboración propia, a partir de los datos de Arboleya *et al.* (2011).

Según Camacho *et al.*, (2016), consideran que romosozumab (evenity) es un medicamento necesario para los miembros con osteoporosis posmenopáusica, cuando se cumple alguno de los siguientes criterios:

- El miembro tiene antecedentes de fracturas por fragilidad.
- El miembro tiene un puntaje T previo al tratamiento menor o igual a -2.5 o tiene osteopenia (es decir, un puntaje T previo al tratamiento mayor que -2.5 y menor que -1), con una alta probabilidad de fractura FRAX previa al tratamiento.
- El miembro tiene indicadores de mayor riesgo de fractura (ejemplos: edad avanzada, fragilidad, uso de glucocorticoides, puntajes T muy bajos menores o iguales a -3.5) o mayor riesgo de caídas.
- El miembro ha fallado el tratamiento previo o es intolerante a la terapia de osteoporosis inyectable anterior.
- El miembro ha tenido un ensayo de bisfosfonato oral de al menos un año de duración, o existe una razón clínica para evitar el tratamiento con un bisfosfonato oral.

Desde que la FDA aprobó romosozumab como medicamento para las personas con osteoporosis con grave riesgo de quebradura, se dio a conocer que era de suma importancia clasificarlos bien, por medio de las patología o antecedentes que presentaban o habían presentado, también tomando en cuenta si habían consumido otros fármacos para tratar la osteoporosis o no, y las pruebas realizadas para la determinación de la patología, con el fin de que el medicamento fuera lo suficiente beneficioso, y que a largo plazo los efectos adversos que se pudieran presentar fueran lo menos posible. Por eso, eran de mucha importancia los criterios a tomar para la administración de romosozumab.

También se considera que Evenity® (romosozumab) es un medicamento necesario para todos los miembros (incluidos los nuevos miembros), quienes solicitan autorización para continuar la terapia que cumplen con todos los criterios de selección inicial, y han recibido menos de 12 dosis mensuales de Evenity®.

Camacho (2016) considera que la inyección mensual de romosozumab (Evenity®) no es médicamente necesaria para los miembros que han tenido un infarto de miocardio o un derrame cerebral en el año anterior. La terapia solo los podrá beneficiar si se toma la medicación en forma correcta y por tiempo prolongado. Para mejorar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, es necesaria una buena relación médico-paciente, en la que ambos compartan conocimientos y la decisión de la elección del fármaco. El médico debe estar seguro de que el paciente entendió la naturaleza de su enfermedad y las potenciales consecuencias clínicas en caso de no cumplirla: riesgo de fracturas, pérdida de la independencia y aumento de la mortalidad en casos de fracturas vertebral y/o de cadera. Pese a que los efectos secundarios de la terapia son muy pocos, deben ser considerados, existiendo también muchos mitos sobre ellos. Después de iniciado el tratamiento, es necesario instituir un plan de seguimiento.

Identificar los principales beneficios que tiene el romosozumab para la osteoporosis, con el fin de establecer la utilidad de los mismos.

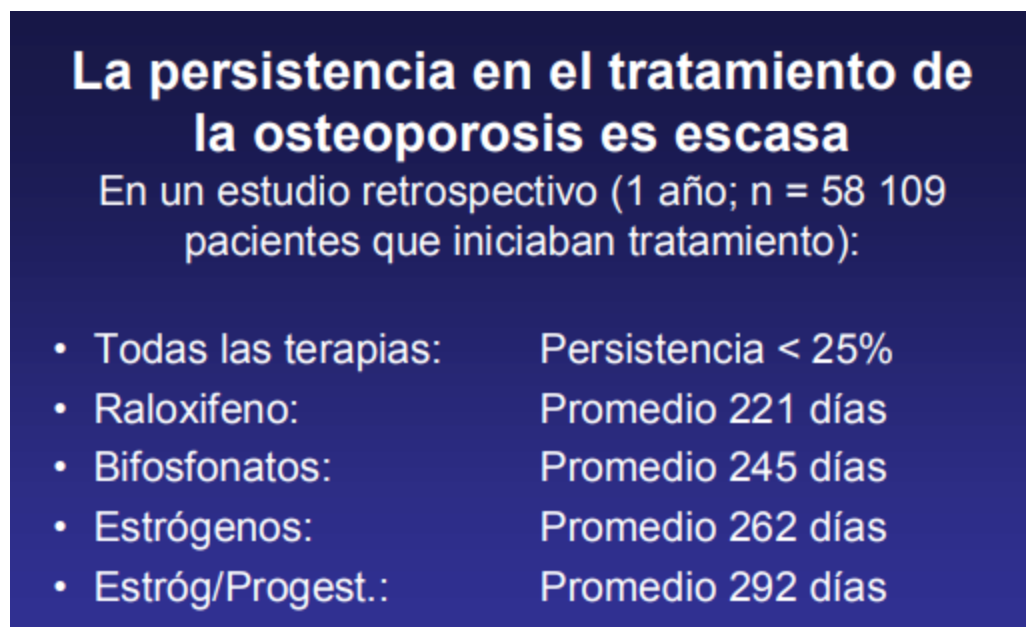
En este apartado se van a describir los posibles principales beneficios que presenta el romosozumab como nueva terapia, con el fin de que el apego al tratamiento para la osteoporosis sea mucho mayor por el menos tiempo de uso y mayores resultados obtenidos, demostrando que esta familia de medicamentos aporta grandes beneficios, y que el costo económico puede llegar a ser más sobrellevado para esta población.

El incumplimiento terapéutico es un problema mayor en muchas enfermedades. La alta tasa de desobediencia no se corresponde con el estado de la dolencia ni con su gravedad. Menos de la mitad de los tratamientos logran los resultados deseados. La osteoporosis no es una excepción. En el caso de la osteoporosis, esta no causa dolor ni molestia, salvo que el paciente se quiebre un hueso. Por eso, no percibe la necesidad real de continuar con el tratamiento. Es difícil medir el cumplimiento terapéutico, ya que resulta mucho más alto en las investigaciones clínicas que en el consultorio común. Por eso, las tasas de adherencia suelen ser superiores en los estudios controlados, con vigilancia regular, en los que el seguimiento del paciente es más cercano. (Alvarisqueta, Cortelezzi & Sánchez, 2016).

Los factores que pronostican escasa adherencia son la falta de confianza del paciente en el beneficio del tratamiento; el desconocimiento que el propio paciente tiene de su enfermedad; la mala relación entre el médico y el paciente; el costo del tratamiento y los problemas con las obras sociales (que hacen el reintegro o pagan gran parte del medicamento), y los olvidos de las citas de consultorio, cuando están muy separadas entre sí y no requieren un intercambio continuo del paciente con su médico. (Alvarisqueta *et al.*, 2016).

En un estudio retrospectivo (véase la figura 29) a un año, efectuado en 58 000 pacientes que iniciaban tratamiento, para «todas las terapias», hubo una persistencia de menos del 25%, en tanto que el promedio de la toma de cada uno de los medicamentos (raloxifeno, bifosfonatos, estrógenos y estrógenos combinados con progestágenos) fue de aproximadamente 200 días. El promedio de persistencia en el tratamiento no alcanzó el año.

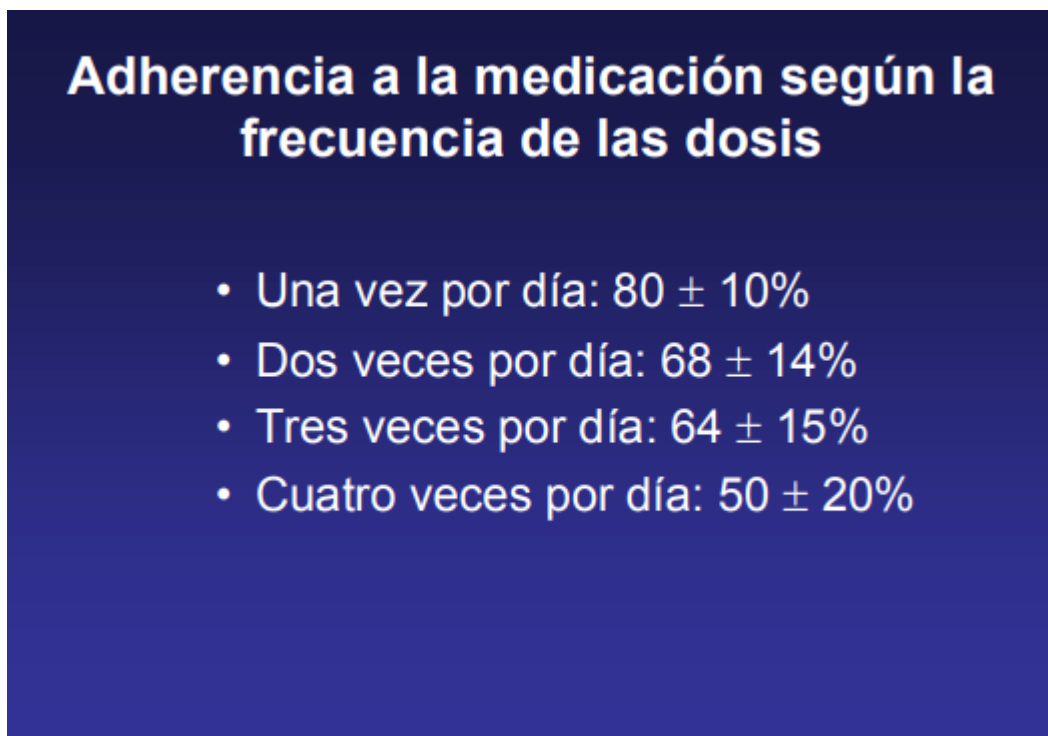
Figura 29. Persistencia del tratamiento para la osteoporosis



Nota: Alvarisqueta *et al.* (2016).

La adherencia a la medicación dependerá de la frecuencia de la dosis (véase la figura 30). Cuando el medicamento se toma una vez por día, el promedio de adherencia es del 80%; si se toma dos veces por día, la tasa se reduce a menos del 70%, y si la toma tres veces por día, desciende al 64%. En el caso de los medicamentos que deben tomarse cuatro veces por día, posiblemente la mitad de los pacientes no cumplan con la prescripción en la osteoporosis, y la adherencia al tratamiento es subóptima. Se calcula que para la terapia hormonal de reemplazo (THR), el bifosfonato (BP) y el SERM (raloxifeno) con 300 o 200 pacientes en cada grupo, uno de cada 4 pacientes abandona el tratamiento dentro de los primeros siete meses; de modo que la situación está lejos de ser ideal.

Figura 30. Adherencia según frecuencia de dosis



Nota: Alvarisqueta *et al.* (2016).

La adherencia alta durante un año de romosozumab se asocia con mayor densidad mineral lumbar y femoral, disminución importante de los marcadores de recambio óseo en

mujeres con baja densidad mineral, costos médicos más reducidos y menor número de fracturas. En lo referente al régimen mensual, según una evaluación realizada por Simón (2016), la preferencia por la toma mensual es mucho más alta que por la semanal.

Unos de los beneficios que tiene el romosozumab es que el tratamiento se debe tomar solamente un año, lo recomendado para observar buenos resultados. La adherencia es mucho más fácil por el pequeño lapso de uso, en comparación con los tradicionales, como alendronato, en que los pacientes tratados con ellos lo ingieren hasta un aproximado de 5 años, para lograr resultados.

Otro de los beneficios, que presenta el anticuerpo monoclonal romosozumab, es que la aplicación de fármacos va a ser una dosis mensual; esto lleva que el paciente no se canse o abandone por tener que consumir muchas dosis al día, como en los tratamientos convencionales, como alendronato, que se debe administrar de forma oral una vez a la semana y teriparatida, donde su administración es una vez al día, llevando al paciente a una finalización del tratamiento adecuado, observando buenos resultados, y disminuir el riesgo de una fractura, que lleva al deterioro de su vida.

En los pacientes, a quienes se les administra romosozumab, otro de los beneficios observados es que la incidencia de una nueva fractura se va a disminuir mucho, en comparación con alendronato, porque el romosozumab logra la formación de hueso y ayuda a que estos se fortalezcan, y las actividades físicas no se vuelven casi imposibles, y menos peligrosas de realizar. (Simon, 2016)

Figura 31. Efecto del romosozumab sobre la incidencia y riesgo de una nueva fractura

	Proporción de mujeres con fracturas		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95 %)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95 %)
	Alendronato/ Alendronato (%)	Romosozumab/ Alendronato (%)		
Vertebrales nuevas				
Hasta el mes 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)
Hasta el mes 24 ^a	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)
Clinicas^b				
Hasta el mes 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5, 3,1)	28 (4, 46)
Análisis primario (mediana de seguimiento aprox. 33 meses)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	ND ^c	27 (12, 39)
No vertebrales				
Hasta el mes 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)
Análisis primario (mediana de seguimiento aprox. 33 meses)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	ND ^c	19 (1, 34)
De cadera				
Hasta el mes 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3, 0,9)	36 (-26, 67)
Análisis primario (mediana de seguimiento aprox. 33 meses)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	ND ^c	38 (8, 58)

Nota: Simón (2016).

Según Galich (2016), el alendronato es conocido también por su escasa absorción; por ello, el uso prolongado, para que logre aumentar la densidad de masa ósea y se puedan ver resultados positivos, es otra de las causas del abandono del tratamiento. Los tratamientos nuevos tienen como fin una mayor absorción en el hueso, para lograr que los lapsos de tratamientos sean menores y la adherencia al tratamiento sea mucho mayor por parte de la población, como es el caso de romosozumab; por eso es recomendado solo por 12 meses. Como se ha comprobado en diversos estudios, al mejorar la observancia de las prescripciones aumenta la eficacia del tratamiento.

Según la Comisión Europea (CE), a medida que la población envejece, la incidencia y el gasto sanitario que suponen las fracturas por fragilidad, en Europa, siguen aumentando. Según estudio recientes, cada año se producen 2,7 millones de fracturas por fragilidad en países de la Unión Europea (Alemania, España, Francia, Italia, Reino Unido y Suecia), que suponen 37 mil millones de euros en costos de asistencia médica. Se calcula que, en el 2030, ese gasto anual superará los 47 mil millones de euros.

La compañía Biotecnológica Estadounidense AGMEN (2020) menciona que el precio del romosozumab es claramente mejor, en valor, que “los agentes existentes que construyen hueso”, dijo a Reuters Murdo Gordon, vicepresidente ejecutivo de operaciones comerciales globales de AGMEN, dado que los medicamentos rivales para la formación de huesos, Tymlos, vendido por Radius Health Inc, y Forteo de Eli Lilly, tienen tratamientos más prolongados (de 18 meses a dos años), AGMEN calcula que el precio de Evenity es del 34 al 74% por debajo de esos competidores.

El romosozumab al ser una alternativa innovadora el costo económico puede estar por debajo de precio que otros tratamientos, pero si siguen existiendo medicamentos que se usó prolongado lo hacen de menos valor económico y más accesible para una población que cuente con seguros médicos o que no cuenten con la posibilidad de costear estos nuevos medicamentos, como lo es alendronato. (Galich, 2016).

Se conoce que el uso de alendronato es muy utilizado a nivel de toda la población, pero también es un medicamento que se debe tomar calcio, entre otras vitaminas para que sirvan como coadyuvante a este medicamento ya que por sí solo no cuenta con todo lo necesario para tratar la osteoporosis.

Romosozumab en comparación con alendronato cuenta con un costo económico muy elevado mensualmente, aunque el tratamiento es corto sobrepasa las posibilidades de personas que no cuentan con el dinero. La innovación de medicamentos trae muchos beneficios porque cada medicamento nuevo trae mejores efectos que los actuales sobre la patología, pero también se conoce que la innovación tiene su costo económico alto.

Los nuevos fármacos, que salen al mercado para tratar enfermedades, siempre traen como objetivo prometer resultados mejores que los tratamientos comercializados tradicionales; por lo novedoso, el costo económico muchas veces resulta alto, pero, como en todo, se deben valorar los beneficios que esto puede traer para los pacientes, como la mejoría de fracturas en poco tiempo. Tener tratamientos largos resulta ser muy desgastante para las personas, ya que deben ser constantes, para que haya una función correcta del fármaco.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se van a exponer las conclusiones y recomendaciones de una manera puntual y específica, siempre partiendo del objetivo general y los tres objetivos específicos, que se plantearon al inicio de la investigación, así como también el análisis de los resultados obtenidos.

Conclusiones

- El romosozumab administrado por vía subcutánea a intervalos de un mes a 3 meses durante 12 meses, se asocia a aumentos rápidos y transitorios en los marcadores de formación ósea.
- Romosozumab favorece al aumento de la densidad mineral ósea en regiones de cadera vertebral y cadera, que son las fracturas más frecuentes en los pacientes.
- El tiempo de un año de uso del romosozumab, y la obtención de resultados como el aumento de masa ósea, hace que las personas tengan una mayor adherencia al tratamiento.
- Para asegurar la eficacia de romosozumab, debe ser administrado en una dosis de 210 mg mensual durante 12 meses.
- La osteoporosis tratada a tiempo tiene menos riesgo de fractura y un mejor apego al tratamiento, que una persona que se trata cuando ya ha presentado una fractura.
- El alendronato no es bien recibido por la población porque, para observar efectos positivos, debe ser administrado en un lapso de hasta 5 años.
- Los tratamientos que conllevan muchas dosis de administración son mayormente abandonados por los pacientes.
- Se logra determinar que el alendronato presentan muchos efectos adversos a nivel gástrico y ocular, en comparación con romosozumab, que no tiene registro de estos eventos.
- Se observó que el romosozumab no debe ser administrado en personas que hayan tenido eventos cardiovasculares o cerebrales.

- Los efectos adversos, como osteonecrosis maxilar, disminuyen de un 15 al 50% con el uso de romosozumab.
- Se debe tomar en cuenta riesgo-beneficio para la administración de romosozumab, de acuerdo con las patologías que presenten los pacientes.

Recomendaciones

Deben realizarse más análisis y estudios clínicos sobre la eficacia del romosozumab, por ser un medicamento tan nuevo en la terapia para la osteoporosis, con el fin de asegurarle, a la población, que es una terapia segura y efectiva para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, quienes ya han probado otros medicamentos y no obtienen la eficacia deseada.

A los profesionales, tanto médicos como farmacéuticos, para que sigan actualizándose constantemente con temas tan importantes, como lo son la osteoporosis y las nuevas terapias que se están investigando fuera de las fronteras de Costa Rica.

A los futuros investigadores costarricenses del área de salud, para que realicen más estudios sobre las nuevas terapias, como el romosozumab y los novedosos tratamientos alternativos para combatirla.

A las universidades, para que incentiven a los estudiantes a que sigan investigando temas de gran importancia, como los nuevos tratamientos farmacológicos alternativos utilizados contra la osteoporosis, con el fin de que sean futuros profesionales actualizados en diversos temas.

A los estudiantes de las Ciencias de la Salud, para que sigan investigando en los proyectos finales de graduación temas innovadores, los cuales son de gran importancia para las futuras mejoras en la salud pública.

Al Colegio de Farmacéuticos, para que siga actualizando, constantemente, a sus respectivos colegiados, con temas innovadores e importantes como las nuevas terapias farmacológicas investigadas en otros países.

A la Caja Costarricense del Seguro Social, para que siga informándose sobre estas nuevas terapias farmacológicas para la osteoporosis, con el fin de determinar si ha sido

factible la implementación de esta nueva terapia en otros países, se ahorraría gran cantidad de dinero y se aseguraría aún más la efectividad en las terapias.

Por último, a los farmacéuticos, para que no se limiten solamente con los conocimientos que se adquieren en la universidad y, de esta manera, adopten el maravilloso hábito de la investigación y actualización constante, en la osteoporosis temprana o prevención pueden jugar un papel importante mejorando calidad de vida a los pacientes.

REFERENCIAS

- Agur, A., Dalley, A. & Moore, K. (2019). Fundamentos de anatomía con orientación clínica. Libro de anatomía Moore, (6a. edición).
- Álvarez, R., Mendoza, F., Torre, F., Callejo, A. & Arizaga, A. (2014). Actualización en el tratamiento de la osteoporosis: manejo desde una unidad del dolor (1ª parte). Revista de la Sociedad Española del Dolor, 328-337.
- Alvarisqueta, A., Cortelezzi, M. & Sánchez, A. (2016). Tratamiento de la osteoporosis. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. (s.d)
- Alzate, O., Giraldo, N. & Alvarán, L. (2015). Recuento de los huesos del esqueleto humano. Scielo, 332.
- Arboleda, L. (2011). Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Revista Española de Reumatología, 128-123.
- Arboleya, L. (2011). Efectos adversos de los bisfosfonatos. Reumatología clínica, 189-197. España
- Arboleya, L., Alperi, M. & Alonso, S. (2011). Efectos adversos de los bisfosfonatos. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España, 189-197.
- Axelsson, K., Nilsson, A., Wedel, Lundh, D. & Lorentzon, M. (2018). Osteoporosis. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 15-25
- Botell. A. & Lugones, M. (2001). Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas. Revista Cubana, 119.
- Bravo, G. & Morcillo, M. (2017). Osteoporosis, prevención y tratamientos: nuevos fármacos. Facultad de Farmacia Complutense, 15.
- Caeiro, J.R., González, P. & Guede, D. (2013). Biomecánica y hueso (y II): ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea, 2-3.

- Camacho, P., Petak, S. & Binkley, N. (2016). American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis.
- Carrtero, M. (2012). Alendronato sódico. Revista Elsevier, 138-140.
- Clifford, J. & Rosen, M. (2017). Romosozumab-Promising or Practice Changing. The New England Journal of Medicine, 1-2.
- Coloma, J., Ros, C. & Castelo, C. (2009). Osteoporosis, fisiología y patología. Revista de la Federación Centroamericana de Obstetricia y Ginecología, 178
- Cosman, F., Crittenden, D., Ferrari, S., Khan, A., Lane, N., Lippuner, K., Matsumoto, T., Milmont, C., Libanati, C. & Grauer, A. (2018). FRAME Study: The foundation effect of building bone with 1 year of Romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to Denosumab. PubMed, 1-2.
- Del Pino, J. (2009). Antirresortivos. Universidad de Salamanca. España
- Fernández, G., Alobera, M. & Blanco, M. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. Scielo, Vol.11, 151-157.
- Ferreira, R. (2005). Epidemiología y diagnóstico de la osteoporosis. Revista Intramed, 1-5.
- Ferri, F. (2017). Tumor de hueso maligno: cáncer de hueso. Revista Clínica Mayo, 10-14.
- Fiter, J. (2011). Presente y futuro de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la osteoporosis. Revista de Reumatología clínica.
- Fuentes, F. & Campos, C. (2017). Enfrentamiento de la osteoporosis post menopáusica en la consulta. Rev. Chilena Obst. y Ginecol., 639-640.
- Galich, A. (2016). Tratamiento de la osteoporosis primaria. Revista International Society for Clinical Densitometry.
- Galish, A. (2011). Ranelato de estroncio: tratamiento para osteoporosis. Sección de Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, 5-18. http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid26_art5.pdf

- Güerri, R., Sole, E., Nogués, X. & Díez, A. (2010). La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Revista Osteoporosis Metabólico Mineral*, 18-23. España
- Gutiérrez, J. (2008). El proceso de remodelación ósea. *Revista Medigraphic*, volumen 4.
- Hernández-Gil, I.F.T., Gracia, M.A.A., Pingarrón, M.D.C. & Jerez, L.B. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 47-51.
- Herrero, S. (2016). Osteoporosis postmenopáusica, una revisión exhaustiva de su manejo actual. Universidad de Valencia, España.
- Ishibashi, H., Crittenden, D.B., Miyauchi, A., Libanati, C., Maddox, J., Fan, M., Chen, L., & Grauer, A. (2017). Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a phase 2 study. *PubMed*, 1-2.
- Izaquirre, Y., Requeiro, J., Machado, A., Jiménez, H. & Rodríguez F. (2006). La osteoporosis: una epidemia silenciosa. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Cuba*
- Lambert, A. (2018). Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Practice & Research. Revista Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Landa, M. (2013). Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. *Análisis del Sistema Sanitario de Navarra*, 99-105.
- Lewiecki, E., Dinavahi, R., Castro, M., Ebeling, P., Adachi, J., Miyauchi, A., Gielen, E., Milmont, C., Libanati, C. & Grauer, A. (2019). One year of Romosozumab followed by two years of Denosumab maintains fracture risk reductions: Results of the FRAME Extension Study. *PubMed*, 1-2.
- Li, X. *et al.* (2009). Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. 578-588.
- López, J. (2011). Calcitonina para la osteoporosis. *Revista Info-farmacia*.

- López, L. (2013). Conociendo nuestro cuerpo: Guía didáctica, 25-30. <https://docplayer.es/29140720-Titulo-de-la-obra-conociendo-nuestros-cuerpo-guia-didactica-autora-lidia-beatriz-lopez-sanchez-redaccion-lidia-beatriz-lopez-sanchez.html>
- Lugones, M. (2011). Osteoporosis en la menopausia: prevención y estrategias terapéuticas actuales. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 199-204.
- Lukert, A. (2020). Which drug next? Sequential Therapy for Osteoporosis. *PubMed*, 2-3.
- Mandalalunis, P. (2006). Remodelación ósea. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.
- Martin, M., Sansalone, V., Cooper, D., Forwood, M. & Pivonka, P. (2020). Assessment of romosozumab efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis: results from a mechanistic PK-PD mechanostat model of bone remodeling. *PubMed*, 1.
- Martini, F., Timmons, J. & Tallitsch, R. (2009). Libro Anatomía humana. Pearson Educación, (6a. edición).
- McClung, M., Brown, J., Diez, A., Resch, H., Caminis, J., Meisner, P., Bolognese, M., Goemaere, S., Bone, H., Zanchetta, J., Maddox, J., Bray, S. & Grauer A. (2018). Effects of 24 months of treatment with Romosozumab followed by 12 months of Denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *PubMed*, 1-2.
- McClung, M., Grauer, A., Boonen, S., Bolognese, M., Brown, J., Diez, A., Langdahl, B., Reginster, Zanchetta, J., Wasserman, S., Katz, J. & Maddox J. (2014). Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*.
- McClung, M., Lewiecki, E., Cohen, S., Bolognese, M., Woodson, G., Moffett, A., Peacock, M., Miller, P., Lederman, S., Chesnut, C., Lain, D. & Kivitz A. (2006). Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*, 821-831.

- Menchén, L., Ripoll, C., Bretón, I., Moreno, C., De la Cuerda, C., Cambolor, M., García, P., González, V. & Cos, E. (2005). Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. *Scielo*, 26-37
- Mendoza, H. (2013). Clasificación de la osteoporosis: factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial*, Scielo, España, 29-52.
- Neyro, J., Cancelo, M. & Palacios, S. (2013). Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. *Ginecología y obstetricia*. México, 146-157.
- Palacios, R., Sánchez, C., Valdés, F., Castelo, C., Estévez, A., Fortezag, A., Canceloi, M., Malavéj, M., Neyrok, J., Rodríguez, E., Ruiz, E. & Vázquez, F. (2012). Recomendaciones sobre ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. Elsevier, 38-49.
https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_osteoporosis_edicion2.pdf
- Pérez, L. (2004). Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM). *Revista Española de reumatología*, 13-17.
- Pérez, M. (2017). Terapia osteoformadora en osteoporosis. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*.
- Pérez. (2004). Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM). *Servicio de Reumatología, Barcelona, España*, 13-17.
- Posada, A., Aguirre, H., García, J., Lodoño, J. & Valle R. (2016). Nuevas terapias en osteoporosis. *Revista Colombiana de Reumatología*, 6-10.
- Roig, D. & García, J. (2013). Historia de la SEIOMM (1987-2013). *Scielo, Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 1-2.
- Roldan, E. (2015). ¿Bisfosfonatos, inhibidores RANKL o anticuerpos antiesclerostina para tratar la osteoporosis? 5. http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid41_bisfosfonatos.pdf
- Romero M. (2013). Tratamiento no farmacológico de la osteoporosis. *Reumatólogo*.
- Rosen, G. (2015). Terapia hormonal en la menopausia y el riesgo de padecer cáncer. *Sociedad Americana Contra el Cáncer*. <https://www.cancer.org/es/cancer/causas->

del-cancer/tratamientos-medicos/terapia-de-restitucion-de-hormonas-en-la-menopausia-y-el-riesgo-de-cancer.html

- Saladin, K. (2012). Libro anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función, (6a edición).
- Sánchez, A. (2006). Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? Centro de Endocrinología, Rosario, 86-88.
- Sánchez, A. (2006). El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Centro de Endocrinología, Rosario, 5-6.
- Saura, S., Peris, P. & Guañabens, N. (2018). Factores de riesgo de la osteoporosis. Revista Clínica Barcelona.
- Schurman, L., Bagur, A., Claus, H., Messina, O., Negri, A. & Sánchez, A. (2007). Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Revista Argentina de osteología.
- Shakeri, A. & Adanty, C. (2020). Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Revista PubMed.
- Sosa, M. & Díez, A. (2007). La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis. Análisis de Medicina Interna, 87-97.
- Sosa, M. & Gómez, J. (2010). La osteoporosis. Fisiopatología y clínica. Revista de osteoporosis y metabolismo mineral, 3-7.
- Torrijos, A., Bohórquez, C. & López, P. (2005). El ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. Unidad Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España, 43.
- Tricas, L. (2019). Romosozumab: nuevo medicamento para la osteoporosis. Revista Info-farmacia.
- Vidal, M., Medina, C. & Torres L. (2011). Seguridad de los bifosfonatos. Revista de la Sociedad Española del Dolor, Scielo.