



FARMACOTERAPIA DE LA OSTEOPOROSIS: REVISIÓN DEL ESTADO ACTUAL.

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Farmacia

Universidad de La Laguna

Alumno: Matías Noda García

Tutor Académico: Ricardo Reyes Rodríguez

Curso Académico 2018/2019

ÍNDICE

ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 BIOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO	4
1.2 DINÁMICA DEL TEJIDO ÓSEO	5
1.3 FACTORES QUE AFECTAN LA DINÁMICA DEL HUESO	6
1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	7
1.5 FACTORES QUE PREDISPONEN A LA OSTEOPOROSIS	8
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4. CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS	9
4.1 MANEJO DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO	10
4.2 ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO	10
5. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	11
6. CONCLUSIONES	15
7. BIBLIOGRAFÍA	15

ABSTRACT

As life expectancy increases, degenerative diseases such as osteoporosis become more visible. Fractures due to it cause a significant increase in morbidity, mortality and economic cost. It occurs because, in the first place, the bone formed is much less than destroyed, thus establishing a "negative balance". In addition, an increase in the remodelling units is added which translates into an increase in bone turnover. Osteoporosis presents a slow and progressive evolution, which depends on multiple factors such as age, sex or diet. Therefore, an early diagnosis will be important to perform an effective treatment. The osteoporosis management is done by changes in life style and pharmacotherapy. The pharmacological arsenal comprises two different groups of drugs; the osteoformers and the antiresorptives drugs, being these last ones those that more alternatives present. Among them are bisphosphonates, molecular analogues of the pyrophosphates of the bone matrix, which are inactivated when they are taken up by osteoclasts. Currently, new drugs for the treatment of osteoporosis are being developed, such as cathepsin K inhibitors, with the aim of being more effective against the disease and being able to treat a greater number of patients.

1. INTRODUCCIÓN

Debido al aumento de la esperanza de vida, cada vez son más frecuentes las enfermedades degenerativas, siendo la osteoporosis una de ellas. La osteoporosis provoca distintos tipos de fracturas, que generan diferentes grados de incapacidad y, por lo tanto, altos costes para los sistemas de salud (Mikán & Oliveros 2007).

La osteoporosis produce disminución de la masa ósea y pérdida de la microarquitectura del hueso. Entre los sitios característicos de fractura por la alteración del hueso se encuentran los cuerpos vertebrales, la zona distal del radio y la zona proximal del fémur. El riesgo de sufrir una fractura aumenta conforme avanza la edad, y se acompaña de una disminución de la supervivencia en función del tipo de fractura, siendo la de mayor riesgo la fractura de cadera (Goodman & Gilman 2007).

En España estima que aproximadamente un 13% de la población femenina presenta osteoporosis en columna lumbar o en cuello femoral, alcanzando estas cifras un 26% en mujeres mayores de 50 años, siendo la prevalencia en la población femenina tres veces superior a la de la población masculina (Lane, 2006; Misiorowski, 2017).

1.1 BIOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO

El esqueleto es el sostén estructural del organismo y constituye igualmente un medio que contiene y mantiene en condiciones óptimas el tejido hematopoyético. El hueso es una variedad de tejido conectivo que se caracteriza por presentar una elevada proporción de matriz extracelular mineralizada y diferentes tipos celulares que presentan una alta actividad metabólica (Bozal, 2006; Goodman & Gilman 2007).

A pesar de su apariencia inerte, el hueso es una estructura altamente dinámica que es remodelado continuamente por la actividad resorptiva de los osteoclastos y la actividad neo-formadora de los osteoblastos (Florencio-Silva et al., 2015). El hueso está formado en su parte externa por el periostio, una cubierta de tejido conjuntivo denso adherida al hueso cortical, el cual se dispone formando columnas (osteonas corticales), recorridas por un canal central (canal de Havers) que le confiere una disposición tubular. Recubriendo el hueso cortical en su parte interna se sitúa el endostio, constituido igualmente por tejido conjuntivo denso. La zona central del hueso constituye el hueso trabecular o esponjoso, que está formado por laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la medula ósea constituida por el tejido hematopoyético (Figura 1) (Cuellar-Rodríguez, 2018).

Se distinguen tres tipos celulares presentes en el tejido óseo: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. La matriz extracelular del hueso está formada por una parte orgánica, compuesta por proteínas colágenas (90%), predominantemente colágeno tipo I, y proteínas no colágenas como la osteocalcina y la osteonectina entre otras. La parte inorgánica de la matriz extracelular consiste predominantemente en sales de fosfato de calcio, que se unen para formar cristales de hidroxiapatita. Junto con el colágeno, las proteínas no colágenas de la matriz forman un andamio sobre el que se depositan los cristales de hidroxiapatita. (Florencio-Silva et al., 2015).

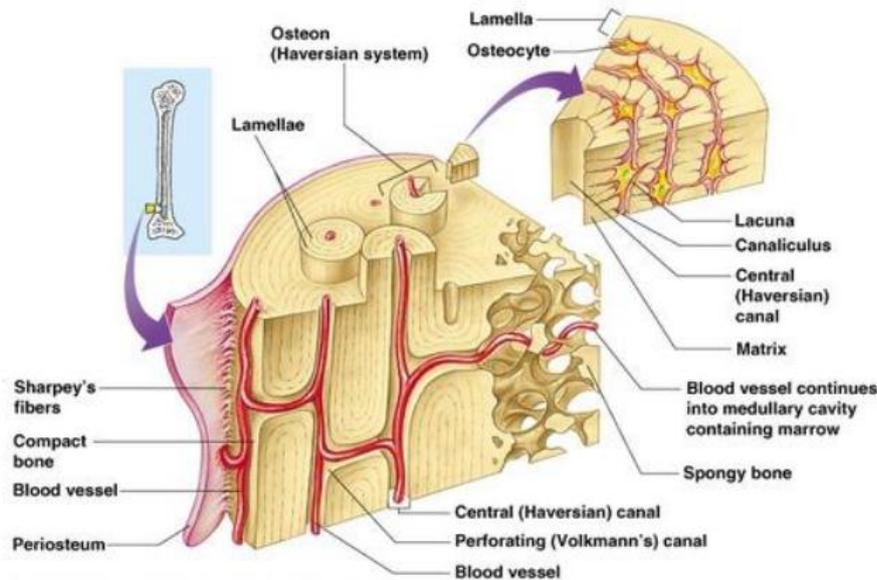


Figura 1. Detalle que muestra en un hueso largo la estructura del hueso cortical y del hueso trabecular. Tomado de Pearson Education Inc. Benjamin Cummings, 2003.

1.2 DINÁMICA DEL TEJIDO ÓSEO

La dinámica o remodelado del hueso, es el resultado de la acción coordinada de osteoblastos y osteoclastos, que en un organismo maduro y sano mantienen un equilibrio entre los procesos de formación y resorción ósea respectivamente (Figura 2). Además, el remodelado permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular, la adaptación del hueso a las fuerzas mecánicas y la homeostasis del calcio (Cuellar-Rodríguez, 2018). Se trata de un proceso complejo que comprende un ciclo compuesto de tres fases o etapas: inicio de la resorción ósea por los osteoclastos, transición de la resorción a nuevas formaciones óseas, y formación ósea por los osteoblastos. Alteraciones en el proceso de remodelado óseo como pueden ser los desequilibrios en la resorción, dan lugar a enfermedades óseas. Por ejemplo, la resorción excesiva llevada a cabo por los osteoclastos deriva en la pérdida de masa ósea y aparición de osteoporosis (Florencio-Silva et al., 2015)

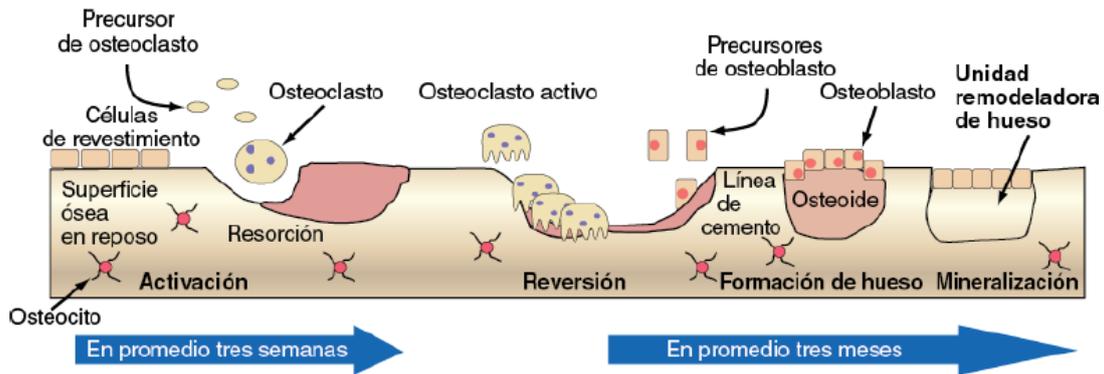


Figura 2. Esquema que muestra los procesos celulares que tiene lugar en el hueso y que constituyen el proceso de remodelado óseo. Tomado de HARRISON Principios de Medicina Interna, 18ª edición: www.harrisonmedicina.com

1.3 FACTORES QUE MODIFICAN LA DINÁMICA DEL HUESO

El remodelado óseo está influenciado por una serie de factores relacionados entre sí que se detallan a continuación:

Factores genéticos	Determinantes del pico de masa ósea, en torno al 80% de esta se encuentra determinada genéticamente.
Factores mecánicos	La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. La acción mecánica del músculo transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos presente en el interior de la matriz ósea favoreciendo su crecimiento.
Factores vasculares	La vascularización es el primer paso para la formación del hueso. Los vasos sanguíneos invaden el cartílago hipertrófico facilitando la entrada de las células osteoprogenitoras, presentes en el tejido conectivo circundante. El nivel de oxígeno es fundamental.
Factores nutricionales	Se necesitan unos niveles mínimos de calcio y vitamina D para permitir la correcta mineralización, se ha descrito además la participación de otras vitaminas como la vitamina K (Myneni & Mezey, 2017). Hábitos tóxicos como son el consumo de tabaco, alcohol y el exceso de sal en la dieta constituyen factores de riesgo para la aparición de problemas óseos.

Factores hormonales	El crecimiento normal del hueso está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y de las hormonas calciotropas (parathormona (PTH), calcitonina y metabolitos de la vitamina D).
----------------------------	--

(Tomado de Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil et al., 2006).

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Actualmente la osteoporosis, según la definición publicada por el NIH (National Institutes of Health) en el año 2001, se define como “una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea disminuida y una alteración de la microarquitectura tisular del hueso que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente está incrementado el riesgo de fracturas”. (Sosa-Henríquez & Gómez-Díaz, 2010). Se observa una disfunción de las unidades de remodelado óseo, que se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones.

- **Balance negativo**

Consiste en la disminución de la cantidad total de masa ósea. En torno a la cuarta década de vida, la proporción de hueso destruida por los osteoclastos empieza a ser mayor que la proporción de hueso formada por los osteoblastos. Esta situación se conoce como balance negativo y su consecuencia es la disminución de la cantidad total de masa ósea. Dependiendo de la masa ósea inicial de la que se parta, de la magnitud del balance negativo, y del tiempo durante el cual este ha estado actuando, aparecerán valores de masa ósea que se califican como osteoporóticos. Esta disminución de la masa ósea se debe también al descenso en la concentración de factores estimuladores del crecimiento en el microambiente óseo, lo cual se ha atribuido, entre otros, al aumento de especies reactivas del oxígeno a causa del envejecimiento. Además de disminuir la actividad de los osteoblastos con la edad, hay un aumento del número de osteoclastos y de la actividad resorptiva. (Sosa-Henríquez & Gómez- Díaz, 2010).

- **Aumento del recambio óseo**

El responsable del mayor déficit de masa ósea es el aumento en el recambio óseo. Las formas de osteoporosis en donde el aumento del recambio óseo juega el papel principal se denominan como “osteoporosis de recambio alto”. Un ejemplo muy característico de aumento del recambio óseo se produce durante el proceso fisiológico de la menopausia, en el que existe una disminución en los niveles de estrógenos que condiciona la aceleración de la pérdida de masa ósea, y acaba siendo el mecanismo principal responsable de la “osteoporosis postmenopáusica” (Sosa- Henríquez & Gómez- Díaz, 2010).

1.5 FACTORES QUE PREDISPONEN A LA OSTEOPOROSIS

A través de diversos estudios epidemiológicos se han identificado una serie de marcadores y factores de riesgo que se enumeran a continuación en la siguiente tabla:

Sexo	En función del sexo existe una mayor o menor prevalencia, siendo en mujeres más prevalente que en hombres. La prevalencia es mayor en las mujeres a partir de los 50 años a consecuencia de los cambios hormonales asociados a la menopausia. No obstante la prevalencia se equipara a partir de los 75 años en ambos sexos.
Edad	Es un factor de riesgo que afecta por igual a ambos sexos a partir de cierta edad. De hecho, después de los 75 años tiende a igualarse la proporción de mujeres y hombres con osteoporosis.
Alimentación	El adulto sano con ingesta inadecuada de calcio tiene incrementada la pérdida de masa ósea. Los estudios epidemiológicos han demostrado menor número de fracturas en áreas geográficas con mayor ingesta de calcio y vitamina D.
Actividad física	El hábito sedentario y todas las situaciones que conllevan inmovilización, suponen la ausencia de estímulos mecánicos y condicionan la posibilidad de desarrollar o agravar una osteoporosis.
Fármacos	Fármacos como los glucocorticoides inhiben la producción, maduración y actividad de los osteoblastos, a la vez que incrementan la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos.
Enfermedades	Destacan situaciones que afectan al metabolismo óseo como son enfermedades endocrinas, alteraciones de la absorción intestinal, hepatopatías crónicas y enfermedades renales.

(Tomado de Mendoza, 2003).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta el envejecimiento de la población actual, el aumento en la incidencia de la osteoporosis y los costes socio-sanitarios que conlleva dicha enfermedad, nos hemos planteado en este trabajo de investigación bibliográfica los siguientes objetivos:

- 1.- Revisar el estado actual de conocimiento en relación a las causas, desarrollo y evolución de la osteoporosis.
- 2.- Revisar la farmacoterapia disponible actualmente para el tratamiento de la osteoporosis.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La información utilizada para la realización de este trabajo ha sido obtenida mediante búsqueda bibliográfica seleccionando diferentes artículos científicos, los cuales se encuentran disponibles en la sección de bibliografía. Para dicha búsqueda han sido empleados diferentes buscadores como PUBMED, Google Academics y SCOPUS. Se han usado diferentes palabras clave para acotar la búsqueda como: osteoporosis, pharmacotherapy, bone fracture, physiopathology, clinic, treatment, entre otras, de forma individual y combinada.

4. CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis presenta una evolución lenta y progresiva, por ello el primer síntoma que sufre el paciente osteoporótico suele ser una fractura ósea, junto con dolor y deformación en las articulaciones. El dolor depende del tipo de fractura y su localización. Por ejemplo, las fracturas vertebrales se producen secundariamente a un traumatismo mínimo, como se observa frecuentemente en las vértebras cervicales y lumbares. Las fracturas de cadera por el contrario presentan mayor gravedad, debido a su alta discapacidad y mortalidad (Sweet et al., 2009; Cuellar-Rodríguez, 2018).

4.1 MANEJO DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO

El objetivo del tratamiento clínico es evitar la aparición de fracturas en el paciente. La presencia de fracturas de perfil osteoporótico es el factor de riesgo más importante que predice la posible aparición de nuevas fracturas. Es primordial el papel del cirujano ortopédico y el traumatólogo, si se diagnostica correctamente, se podrá instaurar un tratamiento adecuado lo antes posible y mejorar la calidad de vida del paciente. Por tanto, el objetivo más importante del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de fracturas, o la aparición de nuevas fracturas en caso de haberse producido alguna previamente (Mendoza, 2003; Sweet et al., 2009).

4.2 ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO

Lo primero es realizar una correcta anamnesis para conocer los factores de riesgo del paciente. El más importante es conocer si ha existido cualquier fractura ósea previa y si esta ha tenido origen osteoporótico. Si la fractura es osteoporótica o existen al menos otros dos factores de riesgo mayores, se realiza una densitometría ósea (DXA) para valorar la densidad mineral ósea (DMO). La DXA es simple, rápida y muy poco invasiva, además es el método más utilizado y estandarizado para diagnosticar la osteoporosis. Consiste en aplicar una dosis muy pequeña de radiación ionizante para producir imágenes del interior del cuerpo, generalmente de la parte inferior de la columna (columna lumbar) y las caderas, para medir la pérdida de hueso (Cuellar-Rodríguez, 2018). La densitometría ósea puede dar diferentes resultados que se interpretan de la siguiente forma:

<u>Estado</u>	<u>Interpretación</u>
Normal	La densidad ósea está dentro de 1 DE (+1 ó -1) del promedio para un adulto joven.
Densidad ósea baja	La densidad ósea está entre 1 y 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven (-1 a -2.5 DE).
Osteoporosis	La densidad ósea está 2.5 DE o más por debajo del promedio para un adulto joven (-2.5 DE o más baja).
Osteoporosis grave	La densidad ósea más de 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven y han ocurrido una o más fracturas producidas por la osteoporosis.

(World Health Organization, 2003).

<u>DMO</u>	<u>MEDIDAS TERAPEÚTICAS</u>
≤ - 1,5 desviaciones estándar	No se requiere más que la adopción de las medidas terapéuticas generales (ejercicio físico, mejora de la alimentación, prevención de caídas y abandono del alcohol y el tabaco).
Entre -1,5 y -2,5 desviaciones estándar	Valorar la instauración de tratamiento farmacológico, siempre junto con la adopción de las medidas terapéuticas generales (ejercicio físico, mejora de la alimentación, control del dolor, prevención de caídas y abandono del alcohol y el tabaco).
≤ - 2,5 desviaciones estándar	Tratamiento farmacológico siempre indicado

(World Health Organization, 2003).

Antes de instaurar un tratamiento farmacológico debemos revisar y modificar si procede el estilo de vida del paciente, dado que este puede contribuir con múltiples factores al desarrollo de osteoporosis. Algunas medidas a adoptar pueden ser, por ejemplo: garantizar un aporte adecuado de vitamina D y calcio en la dieta, realización de actividad física y la prevención de caídas, entre otras.

5. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Los fármacos con indicación terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis, disponibles actualmente se pueden clasificar en dos grupos según su mecanismo de acción:

5.1 OSTEOFORMADORES

Los fármacos osteoformadores provocan un estímulo para la formación de nuevo tejido óseo, mediante distintos mecanismos. En España está disponible actualmente la **teriparatida**, una forma recombinante de un fragmento de PTH (1-34), idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena. La teriparatida estimula la formación de hueso por efecto directo sobre los osteoblastos, aumentando indirectamente la absorción intestinal de Ca^{2+} , y aumentando en el riñón la

reabsorción tubular de Ca^{2+} y la excreción de fosfato. Está indicada para disminuir el riesgo de fractura vertebral en la osteoporosis inducida por glucocorticoides y en fractura vertebral y no vertebral en varones. A pesar de ello, la interrupción del tratamiento es frecuente a causa de los efectos adversos que ocasiona, principalmente náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo (Cuellar-Rodríguez, 2018; Lorentzon, 2019).

5.2 ANTIRRESORTIVOS

Son moléculas que van a provocar debido a su estructura química una disminución de la resorción ósea ejercida por los osteoclastos. Dentro de este grupo se encuentran:

- **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos son análogos moleculares de los pirofosfatos presentes en la matriz ósea y contribuyen a regular la mineralización del hueso. Poseen una elevada afinidad por el tejido óseo, donde se adsorben sobre los cristales de hidroxiapatita. Al ser activado el remodelado óseo, y comenzar a actuar los osteoclastos sobre los compuestos inorgánicos de la matriz extracelular, los bifosfonatos son captados por estas células, inactivándolas.

Se diferencian dos grupos de bifosfonatos: (**etidronato, clodronato y tiludronato**), más simples estructuralmente, se incorporan a la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) del osteoclasto, produciendo una molécula no hidrolizable que se acumula a la vez que impide los procesos dependientes de ATP, induciendo la muerte de la célula. El segundo grupo de bifosfonatos contiene nitrógeno en su molécula (**alendronato y zoledronato**). Provocan una inhibición más potente al interferir en la dinámica del citoesqueleto del osteoclasto dificultando la formación del borde en cepillo y la secreción de enzimas hidrolíticas necesarias para ejercer la acción resortiva.

Todos los bifosfonatos han demostrado una alta eficacia en el tratamiento y la prevención de fracturas óseas. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento crónico con bifosfonatos no exceda de 10 años, para evitar la aparición de reacciones adversas como trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo como la osteonecrosis mandibular (Cuellar-Rodríguez, 2018; Holstein, 2019; Lorentzon, 2019).

- **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)**

Estos fármacos poseen efectos estrogénicos sobre el hueso, disminuyendo la resorción ósea y retrasando la desmineralización. El raloxifeno se considera el primer miembro del grupo de los SERM utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Es eficaz reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales, pero no se ha demostrado la misma eficacia en las fracturas de cadera. Se utiliza mayoritariamente en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, que no responden o no toleran adecuadamente otros fármacos como los bifosfonatos (Cuellar-Rodríguez, 2018; Lorentzon, 2019).

- **Sales de calcio y vitamina D**

La asociación de calcio y vitamina D es una de las opciones preventivas para prevenir las fracturas por fragilidad, de cualquier índole. La administración de sales de calcio junto con vitamina D retrasa la desmineralización ósea debido al aumento de la calcemia, que provoca inhibición de la secreción de PTH. Puede aparecer hipercalcemia e hipercalciuria entre otras reacciones adversas (Cuellar-Rodríguez, 2018; Lorentzon, 2019).

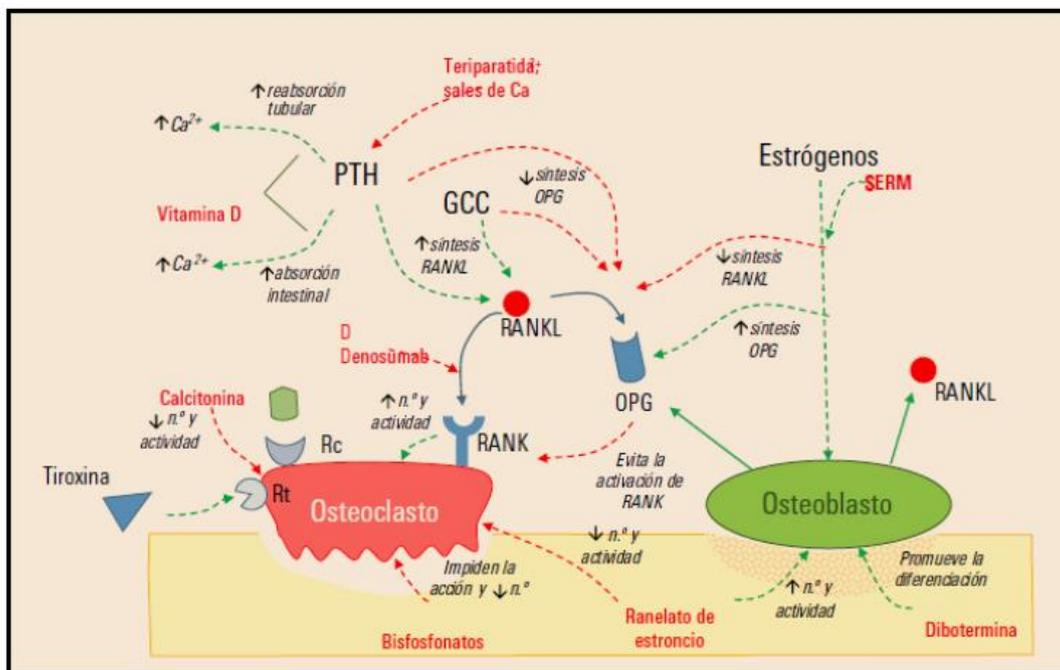


Figura 3. Diagrama que ilustra el mecanismo de acción de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. (Tomado de Cuellar-Rodríguez, 2018).

- **Agentes anti-RANKL (Denosumab)**

El denosumab, es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la unión de este a su receptor de membrana (RANK) (Figura 3). A causa de ello, la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de los osteoclastos, además de la activación de los osteoclastos maduros, disminuye, disminuyendo así el número y la actividad de los mismos, lo que se traduce en una reducción de la resorción ósea. Recientemente el denosumab ha provocado alarma debido a la aparición de efectos adversos tras la suspensión del tratamiento, concretamente la aparición de fracturas múltiples, siendo las de mayor incidencia las fracturas vertebrales. Además, no se recomienda el uso de denosumab durante el embarazo, por problemas en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y en el crecimiento óseo (Vandenbroucke et al., 2017; Lorentzon, 2019).

- **Terapia hormonal de reemplazo**

Es un tratamiento basado en la administración de hormonas esteroideas para ajustar las concentraciones de estas a los valores existentes durante el periodo fértil. Los estrógenos, con o sin progesterona, reducen ligeramente el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Dicho beneficio no supera a los grandes riesgos que esta terapia ocasiona, destacando entre otros, el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, enfermedad coronaria y cáncer de mama. Por ello, la FDA recomienda la terapia hormonal de reemplazo para la osteoporosis sólo en mujeres sin historial de problemas o alteraciones cardiovasculares, utilizando la dosis más baja eficaz durante el periodo de tiempo más corto (Vandenbroucke et al., 2017; Lorentzon, 2019).

- **Calcitonina**

La calcitonina es una hormona secretada por las células parafoliculares del tiroides, en respuesta a hipercalcemia. Tiene la capacidad de disminuir tanto el número de osteoclastos como su actividad. Una ventaja adicional para algunos pacientes es el hecho de que alivia el dolor óseo. No está considerada como tratamiento de primera línea para la osteoporosis debido a la existencia de medicamentos más eficaces disponibles actualmente, además de los efectos adversos que provoca, entre otros, trastornos vasculares (enrojecimiento de la piel) y trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea) (Cuellar-Rodríguez, 2018; Lorentzon, 2019).

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas del presente trabajo han sido las siguientes:

1. La osteoporosis es una de las enfermedades degenerativas más importantes asociadas con la edad y una de las principales causas de riesgo de fractura.
2. La epidemiología muestra que, si bien la incidencia en la población femenina es mayor a partir de los 50 años, esta se iguala a partir de los 75 años siendo la misma en mujeres y hombres.
3. La osteoporosis requiere especial atención debido al alto riesgo que conlleva para la salud general, por ello un diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado es primordial para mantener la salud y la calidad de vida del paciente.
4. La combinación de cambios en el estilo de vida y los fármacos disponibles actualmente permiten un manejo adecuado del paciente osteoporótico en la mayoría de los casos.
5. Es necesaria más investigación sobre la fisiología y la biología ósea, así como el diseño de ensayos clínicos adecuados, que permitan desarrollar nuevos fármacos más seguros y eficaces que los disponibles actualmente para el tratamiento de esta enfermedad.

7. BIBLIOGRAFIA

- Bozal CB. Biología del osteocito. Actual. Osteol. 2006; 2(1): 19-21.
- Cuellar-Rodríguez S. Osteoporosis. PAM. 2018; 42 (416): 750-772.
- Eriksen EF, Halse J, Moen MH. New developments in the treatment of osteoporosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013; 92: 620–636.
- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration. The remodeling process. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11 :151-7.
- Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015; 2015: 1-17.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. (Eds), 11ª Edición, McGraw-Hill 2007.
- Holstein SA. A patent review of bisphosphonates in treating bone disease. Expert Opin Ther Pat. 2019, 29(5):315-325.

Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 3–11.

Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med.* 2019, 285(4):381-394.

Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis, Factores de riesgo, Clínica y diagnóstico diferencial. *Ann Sist Sanit Navar.* 2003; 26: 29-52.

Mikán J, Oliveros D. Osteoclastogénesis y enfermedades óseas. *Med.* 2007; 15(2): 261-270.

Misiorowski W. Osteoporosis in men. *Menopause Rev.* 2017; 16(2): 70-73.

Myneni V, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Dis.* 2017; 23: 1021–1028.

Sosa-Henríquez M, Gómez-Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (Supl 5): S3-S7

Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. *American Family Physician.* 2009; 79: 193-200.

Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1065–1077.