

# Nuevos enfoques en el Tratamiento de la Osteoporosis

Dra. Diana Wiluzanski

Doctora en Medicina. Densitometrista Clínica  
Directora de CENTROSEO. Montevideo, Uruguay



**Resumen:** Los resultados exitosos de los tratamientos en pacientes con riesgo de padecer osteoporosis, dependen de la valoración precisa de los síntomas precoces de la enfermedad. Los profesionales de la salud deben estar informados sobre sus signos y síntomas y conocer como evaluarlos. Si bien el objetivo del tratamiento debe ser eliminar el riesgo de fractura, solo se dispone de medicación que lo disminuye hasta en un 70% en columna lumbar.

El presente artículo tiene como propósito brindar herramientas al médico que se desempeña en atención primaria, para que individualice el plan de tratamiento en los pacientes que necesiten recibir terapia medicamentosa. Se actualiza la información sobre los fármacos existentes y se realiza una reseña de los que están en estudio.

**Palabras clave:** tratamiento, osteoporosis, riesgo de fractura, nuevos fármacos.

**Abstract:** Successful treatment in patients with risk of osteoporosis depends on an accurate assessment of early disease symptoms. Physicians should be informed about the signs, symptoms and know how to evaluate them. The goal of treatment should be eliminate the risk of fracture, but we have only medication that decreases up to 70% risk in the lumbar spine.

This article is intended to provide tools to the doctor who works in primary care, to individualize treatment for patients who need to receive a pharmacological therapy. It is also carried out an update on the existing drugs and a review of those currently being investigated.

**Keywords:** treatment, osteoporosis, fracture risk, new drugs.

## Introducción

La reducción del riesgo de fractura (Fx) comienza con el esfuerzo de optimizar la salud ósea temprano en la vida. Incluye conocer y mejorar el potencial genético para *adquirir el pico máximo de masa ósea durante la adolescencia y la adultez temprana, y minimizar las pérdidas que ocurrirán más tarde.*

La formación de una adecuada densidad ósea desde la gestación se logra entre los 20 y 30 años. (Ver Figura 1). Hacia los 40 años, la Densidad Mineral Ósea (DMO) comienza a disminuir de manera gradual en ambos sexos. La pérdida mayor ocurre en la mujer a partir de los 50 años o en la menopausia. Las herramientas clínicas como la densitometría ósea, la valoración de los factores de riesgo y/o el algoritmo FRAX (*test de valoración de fracturas desarrollado por la Organización Mundial de la Salud*) deben ser usados para identificar pacientes con alto riesgo de fractura, que serán quienes se beneficiarán con el tratamiento farmacológico.

E-mail: diwilu@gmail.com

Los lineamientos de estilo de vida, ingesta adecuada de calcio, niveles aceptables de vitamina D (Vit D) y actividad física, son recomendables a la población en general. Deben indicarse siempre en la prevención de fracturas paralelamente a la eventual intervención farmacológica, especialmente en quienes presenten alto riesgo de sufrirlas. Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis (OP).

El tratamiento farmacológico de la OP tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas, y si ya sufrió la primera, que está sea la última <sup>(2)</sup>.

## Tratamiento

La mayoría de los fármacos utilizadas para el tratamiento de la OP actúan *disminuyendo la resorción ósea*. Esta categoría incluye el uso de **bisfosfonatos, moduladores selectivos de receptores estrógenicos (SERMs), calcitonina y denosumab**.

La reducción sobre la actividad total de los osteoclastos con estos agentes resulta en una disminución secundaria de la formación ósea, de ese modo se limita la ganancia de masa ósea.

Contamos también con *agentes anabólicos* como la *hormona paratiroidea y derivados*, los cuales se administran diariamente.

Actuales proyectos de desarrollo incluyen otras vías de administración de la PTH, así como el desarrollo de PTHrP y análogos.

### Opciones de tratamiento

Las diferencias en eficacia, seguridad, forma de administración y costo, nos obligan a individualizar cada paciente y elegir el fármaco más adecuado a fin de evitar o reducir el riesgo de aparición de nuevas fracturas por fragilidad. Poseemos amplia base de datos sobre los beneficios de los medicamentos para el manejo de la OP que han mostrado beneficios clínicos en los diferentes ensayos y que fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la OP postmenopáusica.

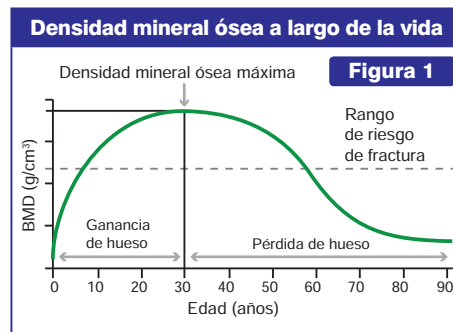
Todos demostraron disminuir el riesgo de Fx vertebral, y algunos también reducirían el riesgo de Fx de cadera y el riesgo de Fx no vertebrales. *La excepción* son los estrógenos, aprobados para la prevención, pero no para el tratamiento de la OP postmenopáusica.

### Clasificación

Los medicamentos para tratamiento de OP se clasifican en:

- *antirresortivos o anticatabólicos y*
- *osteoaabólicos u osteoformadores.*

Recientes avances en el entendimiento de la regulación molecular y los mediadores de la regulación ósea



Patrones variables de pérdida de hueso en la mujer tras el inicio de la menopausia hacia los 50 años. La rápida pérdida de densidad mineral del hueso (DMH) en algunas mujeres llamadas perdedoras rápidas contrasta con la pérdida de las perdedoras lentas. Las mujeres que desarrollan una DMH máxima baja tienen menos masa ósea que las que desarrollan una DMH normal, pero su pérdida de DMH puede ser tanto de tipo rápido como lento.

(Copyright John J.B. Anderson and Sanford C. Garner)

identificaron potenciales “*blancos*” para intervenciones terapéuticas (Ver Tabla 1) (3).

### Agentes Antirresortivos

El inicio de la postmenopausia se acompaña generalmente de un aumento en el índice del remodelado óseo en el cual la resorción excede a la formación. Si éste desbalance continúa por mucho tiempo se pierde masa ósea y como resultado el hueso se hace osteoporótico aumentando el riesgo de fractura. Todos los agentes

Drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento y/o prevención de OP Postmenopáusica (3)			
Clase	Nombre	Indicaciones	
		Prevención	Tratamiento
Bisfosfonato	Alendronato	X	X
	Risedronato	X	X
	Ibandronato V/O	X	X
	Ibandronato I/V		X
	Zoledronato	X	X
Hormonal	Estrógenos	X	
	Calcitonina de salmón		X
	Teriparatide		X
Modulador Selectivo del Receptor Estrogénico (SERM)	Raloxifeno	X	X
Biológico	Denosumab		X

antirresortivos trabajan restaurando la remodelación ósea y mejorando el balance resorción-formación. Con un remodelado lento el hueso tiene poca destrucción y se mineraliza mejor, se obtienen huesos más fuertes y se reduce el índice de fracturas.

### Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los agentes antirresortivos que comprenden los fármacos más usados para controlar la OP. Se dispone de cinco, de ellos tres son de administración oral: *Alendronato, Risedronato e Ibandronato* y dos son de uso I/V: *Ibandronato y Zoledronato*.

En el mercado farmacéutico hay varios alendronatos genéricos, lo que los hace fácilmente accesibles a bajo costo. La toma semanal es la que más se prescribe. Los otros dos bisfosfonatos por V/O. Risedronato e Ibandronato, ofrecen la conveniencia de tener una dosis mensual (4) (5) (6).

### Otros agentes antirresortivos: Raloxifeno, Calcitonina nasal y Denosumab

El *Raloxifeno* es un Modulador Selectivo del Receptor Estrogénico (SERM). Tiene una ventaja particular, reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo, por lo que es de elección en pacientes con riesgo de fractura y cáncer de mama (7).

La *Calcitonina* se administra diariamente por vía intranasal, está aprobada para el uso en mujeres que se encuentran por lo menos 5 años después de la menopausia. Es el agente que ofrece menor seguridad en disminuir el riesgo de Fx, pero es la opción apropiada para indicar en pacientes que presentan dificultades por interacciones medicamentosas (8).

El *Denosumab* fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la OP postmenopáusica en mujeres con alto riesgo de fractura. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente al ligando del RANK (RANKL). El RANKL es una proteína crucial para la osteoclastogénesis. Denosumab se une al RANKL bloqueando su acción, inhibiendo la formación y la supervivencia del osteoclasto, produciendo una reducción rápida y prolongada de la resorción ósea. Reduce rápidamente los marcadores de resorción y luego de un mes ya aumenta la DMO. Se administra en 1 sola inyección de 60 mg S/C c/6 meses. Sus efectos se revierten al discontinuar el tratamiento.

El estudio clínico de prevención *Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease* (FREEDOM) demostró que Denosumab disminuye la resorción ósea en más de un 90%, disminuyendo el riesgo de Fx vertebral en un 70%, cerca de un 40% en cadera y de un 20% de las fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Es el más potente

fármaco antirresortivo desarrollado hasta la fecha (9). En hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal existe elevado riesgo de Fx, Denosumab reduce significativamente el riesgo, principalmente a nivel vertebral.

### Agentes osteoaabólicos

#### Teriparatida

En pacientes que se encuentran con un alto riesgo de fractura debe considerarse el tratamiento con un agente osteoaabólico como la *Teriparatida*. Se administra por vía S/C diariamente. Actúa incrementando el remodelado con aumento de la osteoformación sobre la resorción. Hay buenas evidencias que con el tratamiento de Teriparatida se forma hueso en zonas en que se había perdido. Aumenta el espesor trabecular y disminuyen los espacios intertrabeculares, se aprecia también ensanchamiento de la cortical y un modesto agrandamiento del hueso. A mayor tamaño del hueso mayor fuerza ósea.

La FDA basándose en datos de estudios clínicos, aprobó una duración máxima de 2 años la continuación del tratamiento con teriparatida. Después de ese tiempo los pacientes previamente tratados con este agente deben cambiar a una terapia con un antirresortivo para poder mantener los beneficios adquiridos (10).

#### Ranelato de Estroncio

Mencionaremos al *Ranelato de estroncio* que se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. No está aprobado por la FDA. Es un agente de acción anabólico y secundariamente antirresortivo. Se administra por V/O, 1 dosis por día. Se ha comprobado que su administración continuada reduce en un 41% el número de Fx vertebrales en mujeres con osteoporosis tras un periodo de observación de 3 años. El 10 de enero de 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó el resultado de los estudios realizados por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), en donde concluyó que el balance beneficio-riesgo del uso de ranelato de estroncio, es desfavorable, debido a que su uso tiene como efecto secundario elevación del riesgo cardiovascular (*infarto agudo de miocardio y tromboembolismo pulmonar entre otros*) (11).

En Marzo de 2014, la AEMPS, en su boletín mensual, comunica que el uso de este fármaco queda restringido para el tratamiento de la OP severa en mujeres postmenopáusicas, hombres adultos con alto riesgo de Fx en los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados no es posible (*por ejemplo por contraindicaciones o intolerancia*). Mantiene las contraindicaciones mencionadas en el boletín anterior como son: antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial

periférica, patología cerebro-vascular o hipertensión arterial no controlada <sup>(25,26)</sup>.

## Nuevos caminos en la terapia de la Osteoporosis

Continuas investigaciones para descubrir y desarrollar una amplia variedad de nuevas opciones de fármacos para el tratamiento de la OP y por lo tanto de prevención de las Fx relacionadas, revelaron nuevos senderos tanto para inhibir la resorción ósea como para aumentar la formación. Un grupo de potenciales nuevos tratamientos están en fase II o III de estudios clínicos. Presentaremos a continuación algunos de los agentes más promisorios.

### Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMs)

Estudios clínicos evaluaron nuevos SERMs que mantienen la DMO tanto de la vértebra y de la cadera y reducen el riesgo de Fx vertebral. Estos nuevos agentes parecerían tener efectos estrogénicos potentes sobre el hueso y no estarían asociados a un aumento del espesor de la línea endometrial y otros efectos negativos sobre el útero. Se destaca entre ellos el *Bazedoxifeno*, estudios en fase III demostraron que tiene una acción en reducir el riesgo de incidencia de nuevas fracturas vertebrales similar al raloxifeno <sup>(12)</sup>. Están en desarrollo otros dos: *Lasofosifene* y *Arzoxifene* <sup>(13-14)</sup>.

### Inhibidor de la Cathepsina K (Cat K)

La Cat K es una proteasa, enzima que producen los osteoclastos y que degrada la matriz proteica ósea. El gran valor de este antiresortivo es que podría disminuir la resorción sin disminuir la formación ósea, y su actividad antiresortiva sería rápidamente reversible. El *Odanacatib* es un inhibidor de la Cat K que mejora la DMO bloqueando la resorción de las proteínas. Limitaría la resorción y permitiría la formación. Posiblemente

el *Odanacatib* promovería la formación, aunque aún no se ha hallado aumento en los marcadores de formación. Estudios clínicos mostraron un significativo aumento en la DMO en columna lumbar y cadera comparado con placebo <sup>(15-16)</sup>. Hasta no tener datos de los estudios clínicos en fase III no podemos asegurar que tenga un poder antiresortivo con capacidad de disminuir el riesgo de Fx no vertebrales mayor que los tratamientos existentes.

### Anticuerpo Antiesclerostina

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 <sup>(17)</sup>. Estudios experimentales demuestran que los anticuerpos antiesclerostina aumentan tanto la masa como la fuerza ósea en roedores como 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. Los que se encuentran en estudio son: *Romosozumab* <sup>(18)</sup> y *Blosozumab* <sup>(19)</sup>, una publicación reciente describe los resultados de fase I en voluntarios sanos. Comparado con placebo en 3 meses de tratamiento, con anticuerpo antiesclerostina aumentó la DMO en más de un 5% en columna lumbar y en un 3% en cadera total. Este cambio es mayor del que se ha visto con tratamientos antiresortivos de un año y mayor que los resultados vistos con teriparatida. Terminados los estudios clínicos que están en fase II, podremos determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento.

## Duración de los tratamientos

Todavía no conocemos el período óptimo durante el cual los pacientes deben tomar el medicamento para

### Duración de los tratamientos

#### Cuadro 1

#### Bisfosfonatos (oral, i/v)

Alto riesgo de fractura: 5-7 años

- Múltiples fracturas vertebrales antes de iniciar el Tx con bisfosfonatos.
- Persistente baja DMO en el cuello de fémur con un T < -2.5D.E. después de 5 años de Tx.
- Tx con dosis altas de glucocorticoides.

Moderado riesgo de fracturas: 3-5 años

- Aumento del riesgo de acuerdo al FRAX, pero  $\leq 2$  Fx vertebrales del Tx.
- No Fx incidente, adecuada respuesta al Tx con aumento de la DMO.

#### Denosumab

¿Continuar el Tx por 3-5 años?

#### Teriparatida

18-24 meses seguido de un Tx antiresortivo.

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

maximizar su efectividad y minimizar los riesgos posibles. Se necesitan más investigaciones sobre el riesgo de Fx de huesos en los pacientes después de interrumpir el tratamiento.

Sobre el uso de bisfosfonatos es que tenemos más datos sobre la evaluación de la persistencia del beneficio de reducción de riesgo de Fx luego de la cesación de la terapia, así como si volver a tomarlos podría resultar beneficioso. Cada uno de ellos tendría un efecto específico por un período de uso y otro de interrupción. En cualquier caso todos los pacientes en tratamiento por una enfermedad crónica, al suspenderlo por indicación médica por un cierto tiempo, deberán considerar la necesidad de continuarlo. Para decidirlo se tendrán en cuenta los deseos del paciente y los continuos avances del conocimiento<sup>(20)</sup>. (Ver Cuadro 1)

### Compartir la toma de decisiones

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 que el paciente entendió la naturaleza de su enfermedad y las potenciales consecuencias clíni-

cas en caso de no cumplirla: riesgo de Fx, pérdida de la independencia y aumento de la mortalidad en casos de Fx 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<sup>(21)</sup>.

### Falla del tratamiento

Puede ocurrir una Fx durante el tratamiento en pacientes que cumplan y se adhieran correctamente. Es una situación no deseada, sin embargo como hasta el momento ninguna medicación previene *todas* las fracturas, no se puede descartar el sufrir una. La posibilidad que suceda una Fx durante el tratamiento es alta, por lo que si ocurre no se considera necesariamente una falla en la respuesta. Recientemente la International Osteoporosis Foundation (IOF) definió falla de la respuesta al tratamiento cuando ocurren 2 Fx o más<sup>(22)</sup>.

### Conclusiones

En la práctica clínica, para una adecuada individualización del tratamiento de la osteoporosis, el médico necesita actualizarse de manera continua dada

la creciente diversidad farmacológica y las nuevas posibilidades terapéuticas basadas en distintos mecanismos de acción, como resultado de una investigación permanente.

Los fármacos presentan efectividad variable para prevenir diferentes fracturas, ventajas y desventajas, distintos efectos adversos, efectos residuales al suspenderlos y también diferentes costos, perfiles de seguridad y eficacia por lo general favorable.

Una mejor comprensión fisiopatológica molecular, celular y paracrina permitirán el desarrollo de nuevos fármacos antiosteoporóticos, más eficaces, con me-

nos efectos secundarios y con mejor cumplimiento y adherencia terapéutica.

La diversidad farmacológica para el tratamiento de la OP y la prevención de la Fx puede dificultar la toma de decisiones a la hora de seleccionar el plan terapéutico más adecuado.

Se recomienda ponderar los factores antes mencionados, considerando también la duración, así como la información y compromiso del paciente<sup>(23,24)</sup>.

Recibido: 24 abril 2014  
 Aprobado: 18 mayo 2014

### Bibliografía

- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. Two year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.* 2007;22(12):1832-1841.
- Carpintero P, Gil-Garay E, Hernandez-Vaquero D, Ferrer H, Munuera L. Interventions to improve inpatient osteoporosis management following first osteoporotic fracture; the PREVENT project. *Arch Orthop Trauma Surg.* Feb 2009;129(2):245-250.
- Adapted from Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Women's Health.* 2009; 18:1615-1626.
- Black DM, Cummings SR, Karpl DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in woman with existing vertebral fracture. *Lancet.* 1996; 348:1535-1541.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al; Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:1344-1352.
- Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1241-1249.
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effect associated with raloxifene: Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004;104:837-844.
- Chesnut CH III, Silverman S, Adriano K, et al; PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med.* 2000;109:267-276.
- Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756-765.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1431-1441.
- Carracedo-Martínez Eduardo, Pla-Morandeira Agustín: Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio. *Gac Sanit.* 2010; 24:151-3. vol. 24 núm. 02. Consultado el 1 de enero de 2013.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrógen complex of basedoxifene/ conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2009; 92:1045-1052.
- Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. Lasoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010; 362:686-696.
- Cummings, S. R., McClung, M., Reginster, J.-Y., Cox, D., Mittak, B., Stock, J., Amewou-Atisso, M., Powles, T., Miller, P., Zanchetta, J. and Christiansen, C., Arzoxifene for prevention of fractures and invasive breast cancer in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 397-404. doi: 10.1002/jbmr.191
- Lewiecki EM. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for the treatment of osteoporosis and other skeletal disorders associated with excessive bone remodeling. *IDrugs.* 2009 Dec;12(12):799-809
- Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: A two-year in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res.* 2010;25:937-947.
- Padhi, D., Jang, G., Stouch, B., Fang, L. and Posvar, E. (2011). Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 26: 19-26. doi: 10.1002/jbmr.173
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2011 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. Epub 2014 Jan 1.
- McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized

studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2014 Apr; 29(4):935-43. doi:10.1002/jbmr.2092.

Sidney LB. Going on a Drug Holiday? *Journal of Clinical Densitometry.* October 2011, Vol. 14, Issue 4, Pages 377-383. Hillsgmann M, Rabenda V, Gathion HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential clinical and economic impact of non adherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010; 83:202-10.

20. Diez[Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez[Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos* 2012; 23(12):2769-74.

21. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html.

22. León Schurman y colab. Guías 2012 para el diagnóstico, prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Actual. Osteol* 2013; 9(2): 123-153.

23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS, enero de 2014. Información sobre seguridad, resúmenes de las notas informativas, Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. 10 de enero de 2014. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/enero/docs/boletin-mensual\\_enero-2014.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/enero/docs/boletin-mensual_enero-2014.pdf)

24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS, marzo de 2014. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. Restricción de la indicación y recomendaciones de seguimiento para el uso de ranelato de estroncio (Protelos®/Osseor®). 14 de abril de 2014. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/marzo/docs/boletin-mensual\\_marzo-2014.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/marzo/docs/boletin-mensual_marzo-2014.pdf)