



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS EN HOMBRES

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Raquel Souto García
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS Y TIPOS

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

2.3 DIAGNÓSTICO

2.4 TRATAMIENTO

3. OBJETIVOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA



1. RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética crónica que disminuye la densidad de masa ósea. Afecta a la calidad de vida de una gran parte de la población adulta, sobre todo a mujeres. Aunque en hombres tiene menor impacto numérico y la mayor parte de los tratamientos no suelen estar enfocados en ellos, produce fragilidad y fracturas óseas, así como mortalidad.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos empleados en hombres con osteoporosis, para ello se han analizado 12 de los 185 ensayos clínicos hallados en la base de datos CLINICALTRIALS.GOV, que ofrecían información sobre la efectividad y la seguridad de los tratamientos midiendo los valores de la densidad de masa ósea y los marcadores de resorción ósea entre otros parámetros. Se han comparado entre sí concluyendo que la teriparatida sería la opción más beneficiosa en comparación con los bifosfonatos, pero no se ha podido establecer una línea de actuación frente a esta patología en el sexo masculino debido a que los ensayos clínicos analizados no evaluaban los mismos parámetros.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Osteoporosis: Definición y tipos

La osteoporosis es una patología que afecta al sistema esquelético, caracterizada por una pérdida de masa ósea de forma que los huesos se vuelven frágiles y quebradizos^{(1), (2)}.

La formación ósea va en aumento desde la etapa fetal hasta la post-pubertad, alrededor de los 20 años tiene lugar el pico de masa ósea. Después, varía según el sexo. En hombres, la disminución de la masa ósea se hace más notable a partir de los 40 años. En las mujeres, tras la menopausia se produce una pérdida creciente de masa ósea.⁽³⁾

El sistema esquelético está organizado en dos compartimentos: El periférico o cortical, constituye el 80% de la masa esquelética y está compuesto por placas laminares compactas rodeadas de canales que las nutren. Los huesos largos están formados por hueso cortical. El axial o central, está formado por hueso trabecular, que es esponjoso. Su estructura semeja un panal con líneas verticales y horizontales conocidas como trabéculas entre las que se encuentra la médula ósea responsable de la formación de hueso. El hueso trabecular responde con mayor rapidez a la tasa de remodelación ósea⁽⁴⁾.

En el **interior del hueso** tienen lugar una serie de procesos dinámicos que incluyen las fases de crecimiento, modelado, remodelado y reparación (ver figura 1) que están regulados por hormonas como la calcitonina, la hormona paratiroidea, la vitamina D₃ y los estrógenos. También por interleucinas (IL-1, IL-6, IL-11), citocinas (TNF- α) y factores de crecimiento. Conjuntamente, estos procesos sirven para corregir las microlesiones y adaptar la forma y densidad ósea.^{(3), (4), (5)}

* **Procesos de resorción y remodelación ósea**

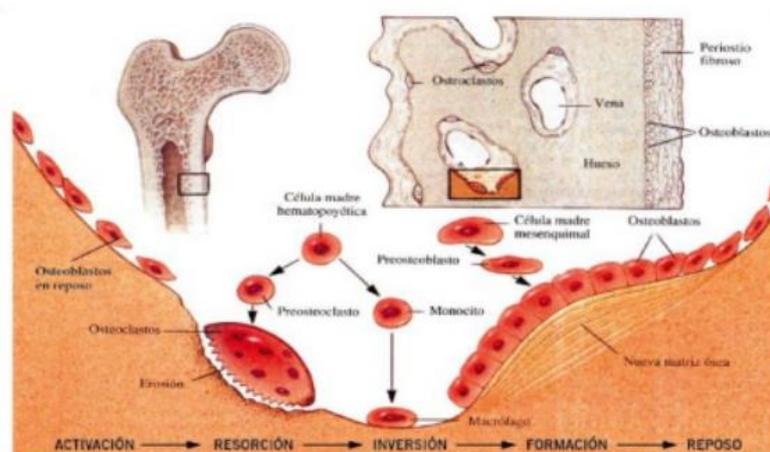


Figura 1. Esquema de la serie de procesos del interior del hueso que permiten la resorción y remodelación ósea.⁽⁶⁾

El proceso de remodelado consiste en que se renueva el tejido viejo por nuevo. En este proceso actúan los osteoclastos, las células monocíticas hematopoyéticas que se adhieren a la superficie ósea encargadas de erosionar el hueso, resorbiendo el contenido mineral y degradando la matriz orgánica en la fase de resorción. Tras la resorción viene la fase de formación, en la que intervienen los osteoblastos activados por una serie de estímulos. Los osteoblastos, células fibroblásticas originadas en la médula ósea, se encargan de depositar colágeno, que formará un nuevo osteoide y este tras el proceso de mineralización dará lugar a un hueso nuevo. En las personas sanas, los osteoblastos producen el hueso suficiente para compensar la resorción. Sin embargo, en aquellas personas que padecen osteoporosis, los osteoblastos no son capaces de contrarrestar la resorción, dando lugar a un adelgazamiento óseo^{(3), (4), (5)}. Los osteoblastos responden a estímulos externos e internos produciendo proteínas constitutivas como fosfatasa alcalina y colágeno tipo I y también moléculas reguladoras como osteocalcina, osteonectina, osteopontina, el factor estimulante de colonias de macrófagos y RANKL, que es un ligando del receptor para el factor nuclear kappa B (FN-kB). Que son necesarios para que ocurra la osteoclastogénesis. RANKL se une a su receptor (RANK), que se encuentra en la membrana del osteoclasto, de forma que se estimula la activación y diferenciación del osteoclasto y se evita su muerte (ver figura 2). La hormona paratiroidea, la vitamina D, las citocinas e interleucinas estimulan la

expresión de RANKL. Sin embargo, los estrógenos, TGF- β y la fuerza mecánica la inhiben⁽⁴⁾.

*** Interacción entre ligando RANKL y receptor RANK**

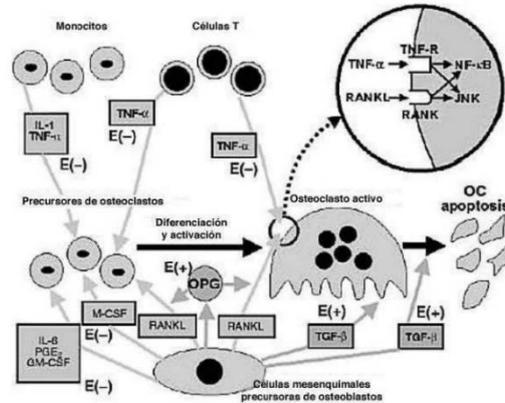


Figura 2. Esquema explicativo de la acción del ligando receptor RANKL sobre el factor nuclear Kb.⁽⁷⁾

Mientras el equilibrio entre la función de los osteoblastos y osteoclastos sea eficiente se mantiene un balance óseo positivo, en caso contrario tienen lugar una serie de deficiencias que conllevan la aparición de diferentes patologías, como la osteoporosis, que se caracteriza por un balance óseo negativo. Esta puede desarrollarse mediante dos mecanismos, dando lugar a los **tipos de osteoporosis**^{(3), (4)}:

- **Osteoporosis postmenopáusica:** Se desarrolla porque la deficiencia de estrógenos afecta al ciclo normal de recambio óseo. Es propia de mujeres en edades entre los 51 y 75 años ^{(1), (3), (5)}.
- **Osteoporosis senil:** Es debida a factores hormonales, celulares y nutricionales que provocan una disminución de los niveles de hormonas sexuales, un déficit de calcio y de vitamina D. Puede producirse en ambos sexos alrededor de los 70 años. Es la única que se da en varones, aunque afecta más a mujeres. La deficiencia de hormonas androgénicas provoca la pérdida de hueso esponjoso, de forma muy parecida a como lo hacen los estrógenos en mujeres postmenopáusicas ^{(1), (3), (4), (5), (8)}.
- **Osteoporosis secundaria:** aparece en el contexto de determinadas enfermedades como la insuficiencia renal crónica, trastornos hormonales y el consumo de fármacos, entre los que destacan los glucocorticoides. Esta

última constituye la primera causa de osteoporosis secundaria en personas jóvenes ^{(1), (8)}.

2.2 Epidemiología

Más de 200 millones de personas en el mundo presentan osteoporosis. Se estima que el continuo envejecimiento de la población puede aumentar su prevalencia a 1 de cada 3 en personas de edades comprendidas entre los 50 y 60 años, y 1 de cada 2 en personas mayores de 80 años. Según la predicción, en 2050 habrá 6 millones de personas con fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales 3/4 pertenecerán a países en desarrollo. En España, según datos del 2010 se contabilizaron 2.500.000 mujeres osteoporóticas y 500.000 hombres⁽⁹⁾. Atendiendo al sexo, hay más casos de mujeres que de hombres, la mayoría de los casos en edades avanzadas. El aumento de la prevalencia de osteoporosis es diferente en cada sexo, siendo significativo en el femenino debido a la disminución de estrógenos, y gradual en el masculino.^{(1), (10), (11)} Cabe destacar que la frecuencia de osteoporosis y fracturas óseas varía según la etnia y la raza, siendo más susceptibles de padecerlas las mujeres caucásicas y asiáticas que las negras ⁽¹¹⁾.

Las fracturas óseas más comunes son las de cadera, columna vertebral, antebrazo y húmero. En pacientes de más de 50 años se consideran fracturas osteoporóticas las de tibia, pelvis y fémur. Pueden desencadenar complicaciones de salud graves, pérdida de autonomía y de movilidad que perjudican la calidad de vida, además de suponer una carga económica para la salud pública. El riesgo de fractura es mayor en mujeres que en hombres, siendo en mujeres de 60 años del 44%, y en hombres de la misma edad del 25%, casi la mitad ^{(1), (10), (11)}. De manera general, los hombres con mayor riesgo de desarrollar osteoporosis son aquellos que sufrieron alguna fractura por trauma ligero antes de los 50 años, y aquellos que desarrollan hipogonadismo tras recibir terapia antiandrogénica para el tratamiento del cáncer prostático^{(2), (12)}. Entre las causas más comunes destacan tratamientos con corticosteroides, algunos antiepilépticos, consumo de alcohol y tabaco, hipogonadismo,

hiperparatiroidismo primario, síndrome de Cushing, deficiencia de calcio y vitamina D, artritis reumatoide, diabetes mellitus, espondilitis anquilosante, antecedentes familiares de fractura y otras. De entre todas ellas la causa más común es el tratamiento con glucocorticoides orales durante 3 meses o más, y la terapia de privación de andrógenos para cáncer de próstata. ⁽¹³⁾

2.3 Diagnóstico

Realizar un correcto **diagnóstico** es complicado mientras transcurre de forma asintomática. La prueba más útil es el examen de densidad ósea, también conocido como tomografía computarizada cuantitativa (QTC), en el que se mide la densidad mineral ósea del paciente ⁽¹⁾. Suelen estudiarse las vértebras, puesto que están formadas por huesos de cambios metabólicos rápidos, como son los trabeculares (esponjosos), y de cambios lentos como los corticales (compactos). Los que sufren cambios metabólicos rápidos son más sensibles a los efectos negativos de los fármacos y las hormonas. Con los valores obtenidos se pueden medir los factores de riesgo y determinar el tipo de tratamiento necesario y su eficacia ⁽¹⁴⁾. También se pueden emplear otras pruebas, como absorciometría radiológica de doble energía (Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)), las cuales aportan información sobre la arquitectura del hueso y el riesgo de fractura ^{(1), (14)}. De todas ellas, la QCT es la que mayor sensibilidad y especificidad posee, y la única que aísla el hueso trabecular metabólicamente activo. Además, permite ver directamente la zona del hueso estudiada y analizar los compartimentos de las estructuras óseas ⁽¹⁴⁾.

2.4 Tratamiento

Es importante tener en cuenta las medidas preventivas puesto que se deben mantener durante el tratamiento de la enfermedad para reducir su evolución. Estas medidas se centran en procurar, conservar y aumentar la densidad ósea. Para ello se aconseja realizar ejercicio físico, seguir una dieta rica en calcio, vitamina D y magnesio y evitar las caídas, puesto que suponen la principal causa de fractura ^{(1), (2)}.

El calcio es el componente principal de la matriz mineral ósea, y para que permanezca en estado de homeostasis requiere la participación de mecanismos de regulación de su metabolismo. Un déficit de calcio podría desencadenar una recaptación de calcio del reservorio óseo activada por hormonas paratiroideas. Lo ideal sería que mediante la alimentación se obtuviesen las cantidades necesarias de calcio para el organismo, pero a veces se requiere del aporte de suplementos, como el carbonato cálcico ^{(3), (15)}.

La vitamina D asociada al calcio disminuye la incidencia de fractura, gracias a que aumenta la densidad mineral ósea y su calidad al aumentar la formación de hueso, ya que induce la osteogénesis y actividad osteoblástica. Se ha demostrado que la vitamina D actúa mejor que el calcio en huesos con envejecimiento acelerado ⁽⁴⁾.

El ejercicio físico es muy beneficioso tanto en la prevención de la enfermedad como en su desarrollo, debido a que actúa directamente sobre el hueso mejorando la densidad mineral ósea, pero también sobre los músculos que lo rodean, de forma que aumenta la fuerza y el equilibrio, disminuyendo las caídas ⁽⁴⁾.

En cuanto al tratamiento farmacológico, actualmente la eficacia de los fármacos no se ha comparado entre sí, de modo que no se pueden jerarquizar en función de su efecto y las decisiones terapéuticas son tomadas en función del objetivo terapéutico, la tolerancia, el balance beneficio-riesgo y los datos de eficacia a nivel individual ⁽¹⁵⁾.

Es complicado saber cuándo un paciente necesita ser tratado, para ello suelen seguirse las siguientes condiciones: si el paciente ha sufrido una fractura por fragilidad debe comenzar el tratamiento, independientemente de los resultados de la evaluación de la masa ósea. En pacientes con baja masa ósea se recomienda comenzar el tratamiento cuando exista riesgo de fractura ósea de húmero, cadera, antebrazo, vertebral o cadera⁽⁴⁾.

En el siguiente cuadro se detallan los fármacos empleados para esta patología:

*** Tabla 1: Agrupa los diferentes tratamientos empleados para tratar la osteoporosis, su mecanismo de acción, la vía de administración y para qué tipo de osteoporosis están indicados.**

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PRINCIPAL INDICACIÓN
Tratamiento hormonal con estrógenos	. ↓ la actividad de los osteoclastos ↑ reabsorción y DMO estimulan la formación de hueso. . Revierten pérdida ósea acelerada ⁽¹⁶⁾		. Primera línea en osteoporosis postmenopáusica . Osteoporosis senil con estrógenos disminuidos ⁽¹⁶⁾
Hormona paratiroidea	. ↑ densidad mineral ⁽⁴⁾	. sc. Se desaconseja su administración tras 24 meses de tratamiento y no volver a administrarla en el mismo paciente ^{(4), (17)}	. Osteoporosis postmenopáusica. . Hombres con osteoporosis severa. . Osteoporosis causada por glucocorticoides con tratamiento esteroideo a largo plazo ^{(4), (18)}
Teriparatida (PTH [1-34] recombinante) Derivado de la hormona paratiroidea	. Estimula formación ósea por osteoblastos. ↑ absorción intestinal de calcio, reabsorción tubular de calcio y excreción de fosfato ⁽¹⁷⁾	. Vía sc. . Se desaconseja su administración tras 24 meses de tratamiento y no volver a administrarlo en el mismo paciente ^{(4), (17)}	. Osteoporosis postmenopáusica. . Varones con elevado riesgo de fractura. . Ambos sexos sometidos a terapia con glucocorticoides y riesgo de fractura ^{(4), (18)}
Calcitonina (Miacalcin y fortical) * (Tratamiento hormonal)	. Actúa sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea ⁽¹⁹⁾	. Vía sc o im ⁽²⁰⁾	. En personas con hipercalcemia por cáncer y enfermedad de Paget. ⁽²⁰⁾
Ácido alendrónico (Bifosfonatos)	. Estimula diferenciación osteoblástica ^{(4), (21), (22)}		. ↓ riesgo de fracturas de columna y cadera en postmenopáusicas ^{(4), (21), (22)}
Ácido risedrónico (Bifosfonatos)	. ↓ recambio óseo manteniendo la actividad osteoblástica y la mineralización ósea ^{(23), (24)}		. ↓ riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas y en hombres ^{(23), (24)}
Ácido zoledrónico (Bifosfonatos)	. ↓ remodelamiento óseo ^{(4), (25)}	. Vía iv. ⁽⁴⁾	. ↓ fracturas en osteoporosis en hombres seniles ^{(4), (25)}
Etidronato (Bifosfonatos)		. No recomendable tras 5 años de aplicación ⁽²⁶⁾	. Osteoporosis vertebral en mujeres postmenopáusicas que no sigan tratamiento hormonal sustitutivo. . Osteoporosis secundarias causadas por enfermedad de Paget y por lesiones en médula espinal ⁽²⁶⁾

Ácido ibandrónico (Bifosfonatos)	. Invierte pérdida ósea y ↑masa ósea (27)		. Osteoporosis postmenopáusica (27)
Raloxifeno (modulador seleccionado del receptor de estrógenos (SERM))	. ↓pérdida ósea lumbar, femoral y riesgo de fractura vertebral pero no de cadera actuando selectivamente sobre receptores de estrógenos (28), (29), (30), (31)		. Tratamiento y prevención osteoporosis postmenopáusicas. . No administrar antes de la menopáusea (28) (29), (30)
Bazedoxifeno (modulador seleccionado del receptor de estrógenos (SERM))	. ↓ la resorción ósea actuando selectivamente como agonista y antagonista sobre receptores de estrógenos (31), (32)	. Vía vo diario (31), (32)	. Osteoporosis postmenopáusica en mujeres con elevado riesgo de fracturas (31), (32)
Denosumab (anticuerpo monoclonal humano IgG2)	. Se une al ligando RANKL impidiendo su unión al receptor RANK, ↓el número y función de osteoclastos. . ↓resorción e incrementa masa ósea (4), (33), (34), (35), (36)	. sc cada 6 meses . Evaluar paciente tras 5 años de tratamiento. . Pacientes con ↑ riesgo de fractura deben continuar hasta 10 años (4), (33), (34), (35), (36)	. Osteoporosis postmenopáusica. . Osteoporosis con ↑ riesgo de fractura. . Pacientes en los que otros tratamientos no hayan funcionado (4), (33), (34), (35), (36)
Ranelato de estroncio**	. ↓ diferenciación de osteoclastos y la resorción. Estimula la formación de hueso (4), (37)		. Osteoporosis postmenopáusica severa. . Hombres con ↑ riesgo de fractura (37)

* Se suspende en abril de 2013 la comercialización de preparados intranasales e inyectables de corto plazo(38).

** Suspendida su autorización de comercialización por balance beneficio-riesgo desfavorable por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC 2014(39).

Abreviaturas: sc: vía de administración subcutánea; im: vía de administración intramuscular; iv: vía de administración intravenosa; vo: vía de administración oral; ↓: disminución; ↑: aumento.

Como se ha comentado antes, la osteoporosis es una patología menos común en hombres que en mujeres, y las líneas terapéuticas investigadas están enfocadas para su empleo en la población femenina, de modo que en esta revisión se ha procurado dar visibilidad a esta patología en el sexo masculino y valorar la eficacia y seguridad de los tratamientos clínicamente más relevantes.

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es proporcionar un resumen de las principales evidencias bibliográficas sobre los tratamientos empleados para el tratamiento de la osteoporosis en hombres.



4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la búsqueda en la base de datos CLINICALTRIALS.GOV.

4.2 Estrategia de búsqueda

*Tabla 2: Ecuaciones de búsqueda

Ecuación nº	Ecuación de búsqueda	Filtros	Resultados obtenidos
1	Condition or disease: Osteoporosis Other terms: male	NA	185
2	Condition or disease: Osteoporosis Other terms: male	Studies with results	28

Para definir los descriptores MeSH (Medical Subject Headings) se utilizaron los tesauros desarrollados por U.S. National Library of Medicine. Los descriptores MeSH “osteoporosis” y “male” se consideran apropiados.

En primer lugar, se buscaron en DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los descriptores “osteoporosis” y “masculino”, en inglés respectivamente son “osteoporosis” y “male”. Al realizar la búsqueda en CLINICALTRIALS.GOV se obtuvieron 185 ensayos clínicos, completos e incompletos y con y sin resultados. “Osteoporosis” [MeSH] AND “Male” [MeSH]

Al observar que la gran mayoría de los ensayos clínicos no estaban finalizados, motivo por el que no tenían resultados, se optó por incorporar el filtro “with results” (incluyendo aquellos llevados a cabo en ambos sexos). La ecuación obtenida ha sido “osteoporosis” [MeSH] AND “male” [MeSH] Filters: with results. Con este filtro se obtuvieron 28 artículos, de los cuales se han descartado 5 por ser en mujeres. Otros 11 artículos que evaluaban el efecto en la densidad de masa ósea de suplementos u otros fármacos no empleados para tratar la osteoporosis realizados en pacientes con osteoporosis y sanos, se han descartado por no evaluar tratamientos indicados para tratar esta patología. Los 12 restantes se han organizado según el tipo de fármacos evaluados, obteniendo 5 ensayos clínicos sobre bifosfonatos, 5 sobre teriparatida y 2 de anticuerpos monoclonales.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión de los estudios, artículos y documentos seleccionados

Se incluyeron los ensayos clínicos que tuviesen resultados publicados y que se hubiesen realizado en participantes de ambos sexos. Una vez acotada la búsqueda se excluyeron todos aquellos llevados a cabo en mujeres, los realizados en pacientes que no padeciesen osteoporosis y aquellos que probasen la eficacia y seguridad de suplementos y de tratamientos que no estén indicados en osteoporosis.

4.4 Extracción de los datos

* Estrategia de búsqueda de los ensayos clínicos

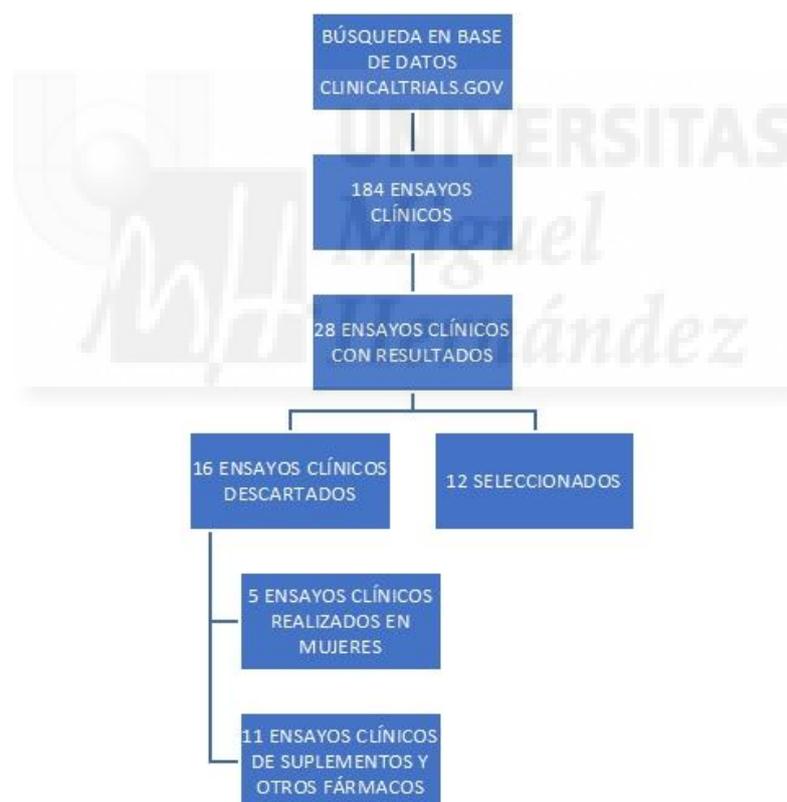


Figura 3: Esquema de la estrategia de búsqueda de los ensayos clínicos analizados para los resultados.

Tras la primera búsqueda se obtuvieron 184 ensayos clínicos de osteoporosis en hombres. Aplicando el filtro “with results” se obtuvieron 28 artículos, de los cuales se seleccionaron 12 provenientes de la ecuación de búsqueda (ver figura 3), que se organizaron por grupos de fármacos.

5. RESULTADOS

A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos por fármaco o grupo farmacológico.

5.1 Bifosfonatos

- **Alendronato**

En un estudio de tipo intervencional de fase III participaron 200 personas de ambos sexos con osteoporosis mayores de 50 años, de las cuales 5 eran hombres. Los criterios de inclusión exigían detener cualquier terapia empleada para el tratamiento de la osteoporosis durante la duración del estudio y cumplir con los criterios de densidad de masa ósea. Se excluían aquellos que hubiesen sido tratados con un agente esteroide anabólico, glucocorticoides sistémicos, inmunosupresores, flúor, hormona paratiroidea, quimioterapia, heparina, litio o anticonvulsivantes⁽⁴⁰⁾.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos en función del tratamiento que habían recibido para tratar la osteoporosis antes de participar en el estudio: Un grupo había recibido tratamiento previo con alendronato, otro grupo estaba tratado con otro tipo de tratamiento para la osteoporosis diferente de bifosfonatos, y en el tercer grupo estaban aquellos que no recibían tratamiento. Se trató a todos los grupos con 70mg de alendronato sódico vía oral semanalmente durante 6 meses (un total de 26 semanas). Al principio del estudio y en la semana 26 se midieron el número de participantes con valores de 25-hidroxivitamina-D>50ng/ml en suero y los niveles en suero de β -CTx (beta-crosslaps), que es un marcador de la resorción ósea ⁽⁴⁰⁾.

* Resultados del estudio realizado por Songpatanasilp T, Rojanasthien S, Sugkraroek P, Ongphiphadhanakul B, Robert L, Robert CS, et al.

Semana 26	Grupo Alendronato	Grupo Otro	Sin tratamiento previo
Número de participantes con 25-hidroxivitamina D>50ng/ml	1	3	1
Niveles de β -CTx	-12,65	-49,82	-76,81

Tabla 3: Evaluación en la semana 26 del número de participantes con 25-hidroxivitamina-D >50ng/ml e indicación de los niveles de β -CTx obtenidos en cada grupo

El grupo tratado con otro tipo de tratamiento distinto a bifosfonatos presentó mayor número de participantes con valores elevados de 25-hidroxivitamina D (ver tabla 2). Los resultados de β -CTx se vieron reducidos en un 57,74% en total, siendo el grupo tratado con alendronato el que mayor disminución presentó (ver tabla 3) ⁽⁴⁰⁾.

En cuanto a los efectos adversos, los severos rondaron el 2%, correspondiente a 4 eventos en el grupo tratado con alendronato (hiponatremia, fractura de fémur, neoplasia de lengua maligna y dispepsia). Los no severos estuvieron relacionados con infecciones del tracto respiratorio superior y rondaron el 5% ⁽⁴⁰⁾.

En conclusión, si bien la n es muy reducida, los datos obtenidos sugieren que el alendronato resulta eficaz para tratar la osteoporosis en hombres con un perfil de seguridad aceptable ⁽⁴⁰⁾.

- **Ibandronato**

En un ensayo clínico de fase III, doble ciego y asignación aleatoria paralela, se reclutaron 132 hombres con osteoporosis mayores de 30 años. Se evaluó la eficacia y la seguridad del ibandronato mediante los valores de densidad de masa ósea ⁽⁴¹⁾.

Los criterios de inclusión fueron presentar osteoporosis y que el puntaje T de DMO del cuello femoral fuese <-2.0 , LS <-2.0 , FN <-1.0 y en cualquier sitio >4.0 . Se excluyeron aquellos con valores analíticos fuera de los parámetros normales, los que tuvieran valores anormales de calcio y de creatinina, los que se les hubiese diagnosticado cáncer maligno 5 años antes del estudio, los que padeciesen enfermedades que alteraran el metabolismo óseo, los que no pudiesen mantenerse en posición vertical durante 1h, los que presentaban déficit de vitamina D, los que sufrían de fracturas óseas, los que padeciesen de alteraciones gastrointestinales y tiroideas, los que recibieron o están en tratamiento con testosterona, bifosfonatos, agente anabólico similar a PTH incluida PTH y fármacos que afecten al metabolismo óseo tales como glucocorticoides sistémicos, inhibidores de calcineurina, metotrexato, calcitonina fluoruro, SERMS, esteroides anabólicos y otros andrógenos, derivados de la vitamina D y antagonistas liberadores de gonadotropina ⁽⁴¹⁾.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno fue tratado con 150mg de ibandronato vía oral una vez al mes durante 12 meses y el otro con placebo. La DMO se midió en la cadera, femoral, trocánter y lumbar en los meses 6 y 12 y también se evaluó en dicho periodo de tiempo la ratio de participantes que experimentaron mejoras en la DMO ⁽⁴¹⁾.

*** Resultados del estudio realizado por Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G.**

DMO		Placebo	Ibandronato
Lumbar	Mes 6	0,78	1,64
	Mes 12	0,94	3,52
Cadera	Mes 6	-0,48	1,27
	Mes 12	-0,31	1,82
Trocánter	Mes 6	0,55	2,59
	Mes 12	0,43	2,15
Femoral	Mes 6	-0,22	0,96
	Mes 12	-0,23	1,21

Tabla 4: Muestra los resultados a los meses 6 y 12 de la densidad de masa ósea en la zona lumbar, en la cadera, en el trocánter y en el femoral de cada grupo de tratamiento.

En términos generales, el grupo tratado con ibandronato presentó mayor incremento de DMO desde la medida tomada en el sexto mes hasta el 12 (ver tabla 4). Sólo en el caso del trocánter se observó una ligera disminución de ésta (ver tabla 4). En las medidas de cadera y fémur del grupo placebo se observaron los valores más bajos, siendo negativos durante todo el estudio y solo mejoraron muy levemente en la cadera (ver tabla 4) ⁽⁴¹⁾.

La ratio de participantes con mejoras en la DMO fue mayor en el grupo tratado con ácido ibandrónico, sobre todo al final del ensayo clínico en la zona lumbar. En total, 46 participantes experimentaron mejoras de la DMO en el grupo ibandronato frente a 10 en el grupo placebo ⁽⁴¹⁾.

En cuanto a los efectos adversos, fueron similares entre sí y bajos, lo que aporta un perfil de seguridad bueno. Respecto a los efectos adversos severos hubo solamente un evento más en el grupo tratado con el fármaco, pero como la distribución de los participantes no fue equitativa, siendo de 47 personas en el grupo placebo, y 86 en el grupo tratado con ibandronato, la proporción de eventos adversos severos fue mayor en el grupo placebo siendo de 12,77%, mientras que en el de ibandronato fue de 8,14%. El único caso de evento adverso severo que se repitió fue el de síncope con dos casos en el grupo tratado con

ibandronato, los demás se registraron como únicos. Los efectos adversos no superaron el 31,40%, destacando que en el grupo tratado con ibandronato hubo siete casos de nasofaringitis, y en el grupo placebo el más abundante fue artralgia, con 5 casos ⁽⁴¹⁾.

En conclusión, el uso de ibandronato para la osteoporosis en hombres es beneficioso en cuanto a su eficacia y seguridad ⁽⁴⁰⁾.

- **Risedronato**

Se ha realizado un ensayo clínico fase III doble ciego y asignación paralela en 285 hombres con osteoporosis mayores de 30 años para evaluar la eficacia y seguridad del risedronato mediante los valores DMO y los de marcadores de recambio óseo (BTM). Los criterios de inclusión únicamente exigían padecer osteoporosis, excluyendo a los participantes que tuviesen un índice de masa corporal superior a 35 ⁽⁴²⁾.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno fue tratado con 35mg de risedronato vía oral una vez por semana durante 4 años, y el otro grupo fue tratado los dos primeros años con 35mg de risedronato y 35mg placebo vía oral semanalmente durante los 2 años siguientes. Se evaluaron los resultados obtenidos de DMO lumbar y femoral, los valores de marcadores BTM y los eventos de fracturas que ocurrieron durante el estudio ⁽⁴²⁾.

La DMO lumbar y en diferentes partes del fémur en los meses 6, 12 y 24 se vio aumentada en el grupo tratado con risedronato conforme avanzaba el tratamiento. En el grupo tratado con placebo apenas mejoró ⁽⁴²⁾.

Los valores de los marcadores de recambio óseo en los meses 3, 6, 12 y 24: CTx (C-telopéptido de colágeno tipo I) aumentaron en ambos grupos, pero más notablemente en el grupo tratado con placebo. NTx/Cr (C-telopéptido de colágeno tipo I/creatinina) se vio disminuido en ambos grupos casi por igual. BAP (fosfatasa alcalina ósea específica) se vio disminuida en el grupo tratado con risedronato, y aumentada en el tratado con placebo. Por consiguiente, los marcadores de la resorción se vieron disminuidos, lo que implica mejoría en el tratamiento de la osteoporosis ⁽⁴²⁾.

La incidencia de fracturas en los meses 12 y 24 se ha visto aumentada en ambos grupos, pero fue más del doble en el grupo tratado con placebo ⁽⁴²⁾.

En cuanto a los efectos adversos, se demostró que el risedronato era bien tolerado en hombres ⁽⁴²⁾.

En conclusión, la seguridad y eficacia es similar a las observadas en mujeres postmenopáusicas con lo que es beneficioso este tipo de tratamiento para hombres con osteoporosis porque aumenta la DMO y disminuye los marcadores de resorción (BTM), además de ser bien tolerado ⁽⁴²⁾.

- **Zolendronato**

Se han evaluado dos estudios. El primero fue un ensayo clínico fase III multicéntrico aleatorizado doble ciego con enmascaramiento cuádruple. Participaron 1199 hombres con osteoporosis entre 50 y 85 años. Según los criterios de inclusión se aceptaban participantes con osteoporosis y densidad mineral ósea muy baja con fracturas vertebrales. Se excluyeron a aquellos con valores bajos de vitamina D, los que recibían tratamientos previos con calcitonina, PTH, ranelato de estroncio, esteroides anabólicos, testosterona, flouuro de sodio, corticosteroides sistémicos y aquellos con fragilidad ósea, enfermedad ósea metabólica, mieloma múltiple y enfermedad de Paget ⁽⁴³⁾.

Los pacientes se dividieron según el tratamiento en: un grupo tratado con 5mg/100ml de zolendronato vía parenteral una vez al año durante 2 años, y otro grupo tratado con 100ml de placebo. Se midieron los eventos ocurridos de fracturas óseas, los valores de DMO y de los marcadores de resorción. Se evaluó el porcentaje de participantes que sufrieron nuevas fracturas morfométricas, fracturas moderadas o severas y los que sufrieron empeoramiento de ellas, el número de participantes que sufrieron nuevas fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales durante el ensayo clínico, cambio en la DMO en la zona lumbar, cadera y en el fémur. Asimismo, los niveles del marcador de resorción ósea beta-CTx en suero al comienzo y cada 3 meses hasta que concluyó el ensayo clínico ⁽⁴³⁾.

* **Porcentajes de participantes con fracturas en el estudio realizado por Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al**

% participantes		Grupo Zolendronato	Grupo placebo
Nueva fractura morfométrica	Mes 12	0,9	2,8
	Mes 24	1,6	4,9
Fractura moderada o severa	Mes 12	0,4	1,9
	Mes 24	1,1	3,0
Empeoramiento de fractura morfométrica	Mes 12	1,3	2,8
	Mes 24	2,0	4,9

Tabla 5: Muestra el porcentaje de participantes de cada grupo de tratamiento que sufrió alguna nueva fractura morfométrica, alguna fractura moderada o que sufrieron empeoramiento de alguna fractura morfométrica en los meses 12 y 24.

* **Número de participantes con fracturas en el estudio realizado por Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al**

Número de participantes	Grupo zolendronato	Grupo placebo
Primera fractura vertebral	1	3
Primera fractura clínica	6	11
Fractura no vertebral	5	8

Tabla 6: Se observa el número de participantes de cada grupo de tratamiento que sufrieron de una primera fractura vertebral, de una fractura clínica o de una fractura no vertebral durante el ensayo clínico.

Los pacientes tratados con zolendronato sufrieron menos fracturas que aquellos tratados con placebo. Los eventos de fracturas morfométricas fueron menores en los pacientes tratados con zolendronato. La reducción del riesgo de fractura fue de un 67% en el grupo tratado con zolendronato respecto al grupo placebo (ver tablas 5 y 6) ⁽⁴³⁾.

* **Porcentaje de cambio de DMO del estudio realizado por Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al**

%Cambio DMO		Grupo Zolendronato	Grupo placebo
Lumbar	Mes 6	4,87	0,10
	Mes 12	5,51	0,84
	Mes 24	7,73	1,61
Cadera	Mes 6	1,38	-0,44
	Mes 12	1,66	0,26
	Mes 24	2,31	0,16
Fémur	Mes 6	2,21	0,58
	Mes 12	2,06	0,59
	Mes 24	3,39	0,09

Tabla 7: Muestra el porcentaje de cambio de la densidad de masa ósea de la zona lumbar, la cadera y el fémur de cada grupo de tratamiento en los meses 6, 12 y 24.

La DMO fue notablemente más elevada en el grupo tratado con el fármaco y mejoró conforme avanzaba el tratamiento. No se observó que las cifras en el grupo tratado con placebo siquiera se acercasen a las del grupo tratado con zolendronato (ver tabla 7) ⁽⁴³⁾.

Los niveles de beta-CTx en suero en el grupo tratado con zolendronato se vieron reducidos casi a la mitad. Sin embargo, en el grupo tratado con placebo apenas variaron ⁽⁴³⁾.

Respecto a los efectos adversos severos fueron muy similares en ambos grupos (24,45% y 25,20%) y no destacó ninguno por encima de otros. Los no severos fueron más comunes en el grupo tratado con zolendronato, destacando 143 casos de fiebre, 129 de mialgia y 123 de artralgia ⁽⁴³⁾.

En conclusión, el tratamiento de ácido zolendrónico para hombres con osteoporosis resultó ser beneficioso al reducir los marcadores de resorción ósea, aumentar la densidad de masa ósea y reducir el número de fracturas presentando, además un perfil de seguridad adecuado ⁽⁴³⁾.

El segundo es un ensayo clínico intervencional aleatorizado de fase III con asignación paralela y sin enmascaramiento que se realizó en 109 hombres con osteoporosis y cáncer de próstata mayores de 18 años. Se incluyeron participantes con adenocarcinoma de próstata, con gammagrafía ósea negativa para enfermedad metastásica, con valores negativos de densidad de masa ósea y aquellos tratados con hormona liberadora de gonadotropina (LHRH o GnRH). Se excluyeron a los que presentaban algún cáncer maligno invasivo previo, aquellos que su aclaramiento de creatinina basal < 30ml/min, los que obtuviesen valores puntaje T <2.5, aquellos tratados con: bifosfonatos, radioterapia que no fuera para el cáncer de próstata actual, quimioterapia sistémica, tratamiento hormonal, también aquellos que sufren enfermedad de Paget y aquellas que afectan al metabolismo óseo y con problemas dentales ⁽⁴⁴⁾.

A los participantes se les dividió en dos grupos, a un grupo se le trató con 4mg de zolendronato subcutáneo cada 6 meses, además recibió hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante al menos un año; estos pacientes fueron tratados con radioterapia y suplementos diarios de calcio y vitamina D durante 3 años. El otro grupo recibió el mismo tratamiento excepto el zolendronato. Se evaluaron los eventos de fracturas, los valores de DMO y la calidad de vida en los participantes mediante un cuestionario de 37 preguntas. Se evaluó la supervivencia y calidad de vida que aportan los bifosfonatos mediante la prueba log-rank (que realiza un cálculo sumando los tiempos en los

que se miden los estados de salud y el tiempo de supervivencia total, ajustado por calidad) ⁽⁴⁴⁾.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Los eventos de fractura ósea fueron similares en ambos grupos ⁽⁴⁴⁾.

* **Porcentaje de DMO en el estudio realizado por Kachnic LA, Pugh SL, Tai P, Smith M, Gore E, Shah AB, et al**

%DMO	Grupo zolendronato	Grupo placebo
Lumbar	6	-5
Cadera	-1	-6,5
Fémur	2	-7

Tabla 8: Muestra el porcentaje de cambio de la densidad de masa ósea de la zona lumbar, de la cadera y del fémur en casa grupo de tratamiento.

- La DMO de diferentes zonas se vio en conjunto más elevada en el grupo tratado con zolendronato, sobre todo en la zona lumbar (ver tabla 8) ⁽⁴⁴⁾.

- Los cambios funcionales de la terapia del cáncer ofrecieron datos de mayor calidad de vida en el grupo tratado con zolendronato puesto que fue el que obtuvo valores más elevados ⁽⁴⁴⁾.

- La utilidad de los bifosfonatos según la supervivencia y la calidad de vida no ofreció resultados ⁽⁴⁴⁾.

Los efectos adversos también fueron más numerosos en el grupo tratado con zolendronato (90%), destacando los cardíacos y gastrointestinales como efectos adversos severos, aunque los del grupo control no eran muy diferentes (82,61%) ⁽⁴⁴⁾.

Como conclusión general sobre el uso de bifosfonatos en la osteoporosis de hombres, se puede deducir que su empleo ha sido positivo puesto que ha aumentado la densidad de masa ósea que es crucial en esta patología y se han obtenido resultados de efectos adversos que han demostrado que su uso es seguro.

5.2 Hormona paratiroidea y derivados

Los estudios encontrados comparan la teriparatida con diferentes bifosfonatos.

- **Teriparatida vs Alendronato**

En un ensayo clínico intervencional de fase III con asignación aleatoria y paralela y enmascaramiento cuádruple participaron 428 personas con osteoporosis inducida por glucocorticoides de ambos sexos mayores de 21 años, de los cuales 83 eran hombres y 345 mujeres. Como criterios de inclusión se exigía el tratamiento diario con 5mg de prednisona durante al menos 3 meses antes del estudio, y se excluían a aquellos participantes que estuvieran tratados con bifosfonatos, estradiol o que consumiesen drogas o alcohol ⁽⁴⁵⁾.

Se dividieron en dos grupos. Un grupo fue tratado con una inyección subcutánea de 20 microgramos de teriparatida diaria y placebo por vía oral diario durante 36 meses. El otro con inyección subcutánea de placebo y 10 microgramos de alendronato vía oral diario durante 36 meses. Se midieron los valores de DMO de la zona lumbar, femoral y de la cadera en diferentes momentos del estudio (meses 3, 6, 12, 18, 24 y 36). También los niveles de marcadores de resorción ósea en suero (los propéptidos de procolágeno tipo I N-terminal y C-terminal, la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y fragmentos de degradación de colágeno tipo I) y de fracturas óseas ⁽⁴⁵⁾.

*** Resultados del estudio realizado por Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al.**

DMO lumbar		Grupo teriparatida	Grupo alendronato
Mes 3	Ambos sexos	0,019	0,012
	Mujeres	0,017	0,012
Mes 6	Ambos sexos	0,034	0,018
	Mujeres	0,031	0,015
Mes 12	Ambos sexos	0,054	0,028
	Mujeres	0,052	0,024
Mes 18	Ambos sexos	0,066	0,031
	Mujeres	0,062	0,027
Mes 24	Ambos sexos	0,081	0,043
Mes 36	Ambos sexos	0,090	0,044

Tabla 9: Se observan los valores de la densidad de masa ósea lumbar en los meses 3, 6, 12, 18, 24 y 36 en ambos sexos y solo en mujeres de cada grupo de tratamiento.

El aumento de DMO en la zona lumbar fue mayor y más rápido en el grupo tratado con teriparatida en ambos sexos. Aun así, se observó que la DMO mejoró con ambos fármacos (ver tabla 9). La DMO en el fémur en ambos sexos y en ambos grupos de tratamiento se duplicó conforme el paso del tiempo, pero en el grupo tratado con teriparatida se obtuvieron los valores más elevados, aunque cabe mencionar, que los de partida eran más altos. La DMO en la cadera se

midió en ambos sexos y se observó que el aumento fue mayor en el grupo tratado con teriparatida, que obtuvo valores más elevados, aunque también partía de valores más altos ⁽⁴⁵⁾.

En cuanto a los marcadores de resorción ósea en suero se midieron al principio del estudio, a los 6, 18 y 36 meses y se han visto disminuidos todos, sobre todo en el grupo tratado con teriparatida, excepto la fosfatasa alcalina, que aumentó con ambos fármacos, pero más en el grupo de alendronato. En general, se ha observado que la teriparatida disminuye los marcadores de la resorción ósea en mayor medida que el alendronato ⁽⁴⁵⁾.

El número de fracturas fue más elevado en el grupo tratado con alendronato. Es decir, el tratamiento con teriparatida redujo en mayor medida las fracturas ⁽⁴⁵⁾.

Los efectos adversos estuvieron igualados en ambos grupos, siendo ligeramente mayores en el grupo tratado con teriparatida. Respecto a los severos, hubo seis eventos más en los tratados con teriparatida, destacando como más común la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica y la neumonía. De los no severos hubo dos eventos más en el grupo teriparatida ⁽⁴⁵⁾.

En conclusión, ambos fármacos aumentan la DMO, pero se han observado mejores resultados con la teriparatida, ya que los valores de DMO fueron más elevados y también más rápidos, los eventos de fracturas y los valores de marcadores de resorción fueron mejores. Además, los efectos adversos de la teriparatida se vieron igualados con los de alendronato, con lo cual, es una buena alternativa ya que el perfil beneficio-riesgo es positivo ⁽⁴⁵⁾.

- **Teriparatida vs Risedronato**

Se han analizado tres estudios, dos de ellos en hombres, y otro en ambos sexos. En todos se han evaluado los valores de densidad de masa ósea. Uno de ellos fue ensayo clínico abierto con asignación aleatoria paralela de fase III, en el que se incluyeron 92 hombres con osteoporosis mayores de 25 años. Los criterios de inclusión exigían que el puntaje T de DMO fuese al menos de -1.5, que los participantes hubiesen estado tratados con glucocorticoides diarios, valores normales de calcio sérico, PTH, hidroxivitamina D y fosfatasa alcalina. No se aceptaron participantes con fracturas vertebrales, antecedentes familiares

de enfermedades que afecten al metabolismo óseo y de neoplasias malignas, osteosarcomas y alteraciones tiroideas ⁽⁴⁶⁾.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno recibió tratamiento con una inyección subcutánea de 20 microgramos de teriparatida diaria durante 18 meses, y el otro con 35mg de risedronato vía oral. Se evaluaron los resultados de DMO en la zona lumbar mediante QTC a los 6 y 18 meses y mediante DXA a los 18 meses, y en la vértebra torácica T12, mediante HR-QTC se evaluó en hueso trabecular e integral a los 6 y 18 meses. En esta misma vértebra también se valoró la rigidez y la resistencia en la flexión, en la torsión y en la compresión axial a los 6 y 18 meses. Adicionalmente se evaluó la DMO lumbar, femoral y de cadera mediante DXA a los 18 meses. Se evaluaron los resultados de los marcadores de la resorción ósea P1NP (propéptido procolágeno tipo 1) a los 3, 6 y 18 meses y de beta-CTx a los 3, 6 y 18 meses. Se obtuvieron los siguientes resultados ⁽⁴⁶⁾:

*** Resultados DMO medida con QTC del estudio realizado por Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al.**

DMO medida con QTC		Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato
Lumbar	Mes 6	4,31	2,51
	Mes 18	12,28	2,94

Tabla 10: Se observan los valores de densidad de masa ósea lumbar medidos con QTC en los meses 6 y 18 en cada grupo de tratamiento.

- La DMO de la zona lumbar apenas aumentó en el grupo tratado con risedronato. Sin embargo, en el tratado con teriparatida se observó un aumento del valor de DMO más del doble (ver tabla 10) ⁽⁴⁶⁾:

*** Resultados DMO medida con HR-QTC del estudio realizado por Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al.**

DMO medida con HR-QTC		Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato	
Vértebra T12	Integral	Mes 6	-0,42	-1,91
		Mes 18	10,72	0,68
	Trabecular	Mes 6	-0,70	-0,87
		Mes 18	9,53	0,22

Tabla 11: Se observan los valores de densidad de masa ósea integral y trabecular de la vértebra T12 medidos en los meses 6 y 18 para cada grupo de tratamiento.

- En la vértebra torácica T12 la DMO, tanto en hueso trabecular como integral, se observó un cambio de valores negativos a positivos en ambos grupos de tratamiento, siendo los del grupo tratado con teriparatida muy elevados (ver tabla 11) ⁽⁴⁶⁾.

* **Cambios en la rigidez y en la resistencia del estudio realizado por Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al.**

Cambios medidos mediante HR-QTC en mes 6 y 18		Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato
Flexión	Rigidez	↑	↑
	Resistencia	↑	↓
Torsión	Rigidez	↑	↓
	Resistencia	↑	↓
Compresión axial	Rigidez	↑	↓
	Resistencia	↑	↓

Tabla 12: Se miden los cambios de rigidez y resistencia en la flexión, la torsión y la compresión axial en los meses 6 y 18 de cada grupo de tratamiento.

- En cuanto a la rigidez y la resistencia, tanto en la flexión como en la torsión, en la vértebra torácica T12 se ha observado un aumento de los valores en el grupo tratado con teriparatida y una disminución de los mismos en el grupo tratado con risedronato. Y en la comprensión axial ha ocurrido lo mismo; con lo que podemos deducir que los valores tanto en la rigidez como en la resistencia se ven aumentados en el grupo tratado con teriparatida y disminuidos en el grupo tratado con risedronato, siendo siempre mayores los valores del grupo de teriparatida (ver tabla 12) ⁽⁴⁶⁾.

* **Resultados DMO medida con DXA del estudio realizado por Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al.**

DMO medido con DXA en el mes 18	Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato
Lumbar	0,068	0,037
Cadera	0,014	0,07
Femoral	0,014	-0,07

Tabla 13: Contiene los valores de la densidad de masa ósea lumbar, de la cadera y del femoral en el mes 18 de cada grupo de tratamiento.

- La DMO medida mediante DXA de la zona lumbar, femoral y de la cadera, ha obtenido valores positivos en su mayoría y más elevados en el grupo tratado con teriparatida, observándose el más alto en la zona lumbar. (El peor resultado ha sido en el grupo del risedronato en la DMO femoral, que fue negativo) (ver tabla 13) ⁽⁴⁶⁾.

* **Cambios en los marcadores de resorción del estudio realizado por Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al.**

Cambios en marcadores de resorción		Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato
P1NP	Mes 3	27,33	-16,09
	Mes 6	52,55	-16,50
	Mes 12	28,48	-15,58
beta-CTx	Mes 3	0,12	-0,15
	Mes 6	0,25	-0,14
	Mes 12	0,03	-0,11

Tabla 14: Se observan los cambios en los marcadores de resorción P1NP y beta-CTx en los meses 3, 6 y 12 de cada grupo de tratamiento.

- Respecto a los marcadores de la resorción ósea, en el grupo tratado con teriparatida se han visto elevados y solamente disminuyó un poco el beta-CTx. En el grupo tratado con risedronato se han visto aumentados ambos, pero en comparación con el grupo de teriparatida se han observado mejores resultados en el grupo tratado con teriparatida (ver tabla 14) ⁽⁴⁶⁾.

En cuanto a los efectos adversos, tanto los severos como los no severos han sido más numerosos en el grupo tratado con ácido risedrónico. Los severos más frecuentes fueron problemas gastrointestinales y fracturas en el grupo de risedronato (46,81%) y los no severos rondaron el 66,83% en el grupo tratado con risedronato ⁽⁴⁶⁾.

En conclusión, el uso de teriparatida para la osteoporosis en hombres ha aportado un perfil beneficio-riesgo favorable, puesto que ha demostrado ser más seguro que el risedronato y en general ha obtenido mejores resultados para el tratamiento de la osteoporosis ⁽⁴⁶⁾.

En otro ensayo clínico de fase IV cuádruple ciego, con asignación paralela y aleatoria, se reclutaron 224 participantes con osteoporosis de ambos sexos mayores de 50 años, de los cuales 171 completaron el estudio, siendo 39 hombres y 132 mujeres. Según los criterios de inclusión podían participar aquellos que sufrieron fractura vertebral y valores de DMO de al menos -2.0. Se excluyeron aquellos con antecedentes de enfermedades que afectaran al hueso o con varias fracturas ⁽⁴⁷⁾.

Se dividió a los participantes en dos grupos, ambos recibieron suplementos de calcio y vitamina D, y se diferenciaron en que a los participantes de un grupo se les trató con 20 microgramos de teriparatida subcutánea diaria y placebo vía oral semanalmente. Los participantes del otro grupo recibieron tratamiento con una inyección subcutánea de placebo diaria y risedronato vía oral semanalmente. Se evaluó la DMO lumbar, femoral y de cadera en las semanas 26, 52 y 78. Se realizó el cuestionario F-36 consistente en 36 preguntas que evalúa el estado físico, indicando las puntuaciones más elevadas un mejor estado de salud. El cuestionario Charnley y la escala VAS (escala analógica

visual) evalúa el dolor de cadera, donde los resultados más elevados indican mayor dolor. Y por último se realizó una prueba física que evaluó la agilidad y velocidad de movimiento. Los resultados obtenidos fueron ⁽⁴⁷⁾:

***Resultados del estudio realizado por Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, et al.**

DMO		Grupo Teriparatida	Grupo Risedronato
Lumbar	Semana 26	0,053	0,032
	Semana 52	0,078	0,044
	Semana 78	0,094	0,055
Femoral	Semana 26	0,002	-0,009
	Semana 52	0,000	-0,006
	Semana 78	0,012	-0,007
Cadera	Semana 26	-0,001	-0,001
	Semana 52	0,001	-0,001
	Semana 78	0,007	0,005

Tabla 15: Contiene los valores de densidad de masa ósea de la zona lumbar, femoral y de la cadera de cada grupo de tratamiento, medidos en las semanas 16, 52 y 78.

- La DMO se vio aumentada en el grupo tratado con teriparatida. Sobre todo, los valores más elevados se vieron en la zona lumbar. En el grupo tratado con risedronato la DMO en cadera y femoral apenas se elevó (ver tabla 15) ⁽⁴⁷⁾.
- Los resultados del cuestionario F-36 mostraron resultados positivos, aumentando proporcionalmente en ambos grupos, siendo mejores los del grupo tratado con teriparatida ⁽⁴⁷⁾.
- El dolor de cadera, según el cuestionario Charnley, fue más destacado en el grupo tratado con teriparatida. Según el cuestionario VAS, en ambos grupos de tratamiento, disminuyó con el paso del tiempo, aunque en proporción disminuyó más el dolor en el grupo tratado con teriparatida ⁽⁴⁷⁾.
- La agilidad y la velocidad evaluadas en la última prueba, fueron más positivas para el grupo tratado con teriparatida ⁽⁴⁷⁾.

En cuanto a los efectos adversos, los graves fueron más numerosos en el grupo tratado con risedronato (24,55%), destacando las caídas y las fracturas de cadera. Los efectos adversos no severos fueron más comunes en el grupo tratado con teriparatida (50%), destacando artralgia ⁽⁴⁷⁾.

En conclusión, se observó una mejora de los resultados en el grupo tratado con teriparatida y un perfil de seguridad aceptable, con lo que su uso en el tratamiento para la osteoporosis en hombres es beneficioso ⁽⁴⁷⁾.

El tercer ensayo clínico fue de fase III, con cuádruple ciego y asignación aleatoria y paralela, en el que se estudió la DMO en 30 hombres con osteoporosis entre 30 y 85 años. Se incluyeron aquellos que tenían valores de DMO de -2, funcionamiento normal de los riñones y el hígado y con hipogonadismo. Se excluyeron a los participantes tratados anteriormente con algún fármaco para la osteoporosis, aquellos con enfermedades que afectan al metabolismo óseo, con alteraciones tiroideas, diabetes, enfermedad de Paget, metástasis o algún cáncer maligno, los que tienen valores alterados de fosfatasa alcalina, los tratados con radioterapia, glucocorticoides sistemáticos y antidiabéticos ⁽⁴⁸⁾.

Los pacientes se dividieron en tres grupos, un grupo fue tratado con 35mg de risedronato vía oral semanalmente y 20 microgramos de inyección subcutánea diaria de placebo, el segundo grupo tratado con 35mg de risedronato vía oral semanalmente y 20 microgramos de inyección subcutánea de teriparatida diaria y el tercer grupo fue tratado con 20 microgramos de inyección subcutánea de teriparatida diaria y 35mg de placebo vía oral semanal durante 18 meses. Se evaluaron los resultados de la densidad de masa ósea vertebral, cadera, antebrazo y femoral en el mes 18 y la cantidad de nuevas fracturas morfológicas y se observaron los siguientes resultados ⁽⁴⁸⁾:

*** Resultados de DMO del estudio realizado por Walker MD, Cusano NE, Sliney J, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, et al**

DMO a los 18 meses	Risedronato+Teriparatida	Risedronato	Teriparatida
Columna	6,95	3,76	5,68
Cadera	3,86	0,82	0,29
Antebrazo	1,6	0,11	0,02
Fémur	8,45	0,5	3,89

Tabla 16: Contiene los valores de la densidad de masa ósea de la columna, de la cadera, del antebrazo y del fémur a los 18 meses de cada grupo de tratamiento.

- Se observó que la DMO fue notablemente más elevada en todos los huesos en el grupo tratado con ambos fármacos. El grupo tratado con teriparatida sería el segundo con mejores resultados en la DMO, puesto que tanto en columna vertebral como en fémur se obtuvieron valores muy elevados de DMO. El que menos aumentó la DMO fue el risedronato, aunque en cadera y antebrazo presentó valores ligeramente más elevados que el grupo tratado con teriparatida (ver tabla 16) ⁽⁴⁸⁾.

* Número de fracturas el estudio realizado por Walker MD, Cusano NE, Sliney J, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, et al

	Risedronato+ Teriparatida	Risedronato	Teriparatida
Nº de Fracturas	1	1	0

Tabla 17: Informa del número de fracturas que sufrieron los participantes de cada grupo de tratamiento.

- En cuanto a las fracturas vertebrales, el que mejor resultados ofreció fue el grupo tratado con teriparatida puesto que ningún participante sufrió alguna (ver tabla 17) ⁽⁴⁸⁾.

No se observaron efectos adversos graves en ningún grupo, pero sí se observaron efectos adversos no severos. Destaca el grupo tratado con ambos fármacos (60%) por haber 4 casos de reflujo gastroesofágico y otros 4 con irritación en el lugar de inyección. El que menos efectos adversos presentó fue el grupo tratado solamente con teriparatida, destacando en este la irritación en el lugar de inyección ⁽⁴⁸⁾.

En conclusión, el tratamiento para la osteoporosis con ambos fármacos sería el más beneficioso, puesto que presenta mejores resultados para el tratamiento de la patología sin producir efectos adversos graves, pero en cuanto al perfil de seguridad sería mejor el tratamiento únicamente con teriparatida, porque aunque presente valores más reducidos de DMO, también presenta menos efectos adversos ⁽⁴⁸⁾.

La conclusión general sobre la comparación entre bifosfonatos y teriparatida, se puede deducir que la teriparatida, aunque puede presentar un perfil de seguridad más bajo, presenta algunos beneficios notables.

- **Teriparatida vs Suplemento:**

Se realizó un ensayo clínico intervencional, aleatorio de asignación paralela de fase III con 364 participantes de ambos sexos con osteoporosis entre 40 y 85 años, de los que 2 no concluyeron la investigación, 35 fueron hombres y 327 mujeres. Se incluyeron a aquellas personas que hubiesen padecido una fractura vertebral y tuvieran valores de puntuaje T < -2,5. Se excluyeron a los que tuviesen antecedentes de alguna de las enfermedades que afectan al

metabolismo óseo o estuviesen tratados con algún fármaco que pudiese alterarlo y también aquellos que sufriesen alteraciones hepáticas y renales ⁽⁴⁹⁾.

Los participantes se dividieron en dos grupos, uno recibió 20 microgramos de teriparatida por vía subcutánea al día durante 24 semanas, y el otro 200ui de calcitonina de salmón por vía intranasal. Se evaluaron los cambios en la DMO lumbar y de la cadera y los valores de osteocalcina en la semana 12 y 24. Se evaluó la DMO en la semana 24 de la zona lumbar y la cadera tanto en hombres como mujeres, y el cambio de osteocalcina en las semanas 12 y 24. Los resultados fueron ⁽⁴⁹⁾:

*** Resultados de la DMO del estudio realizado por Lu C, Chen Y, Zhang B, Chen Y, Bai F, Chen D.**

DMO SEMANA 24		Grupo Teriparatida	Grupo suplemento
Lumbar	Mujeres	6,04	1,65
	Hombres	6,01	3,38
Cadera	Mujeres	-0,53	-0,62
	Hombres	0,37	1,34

Tabla 18: Contiene los valores de densidad de masa ósea de la zona lumbar y de la cadera en la semana 24 por sexo y de cada grupo de tratamiento.

- La DMO en la zona lumbar fue mayor en el grupo tratado con teriparatida en ambos sexos y en el grupo suplemento fue superior en hombres. En cuanto a la DMO en la cadera, en mujeres se observaron valores negativos, y en hombres fue Y mayor en los tratados con suplemento de osteocalcina (ver tabla 18) ⁽⁴⁹⁾.

*** Niveles de osteocalcina en suero del estudio realizado por Lu C, Chen Y, Zhang B, Chen, Bai F, Chen D.**

Niveles osteocalcina en suero		Grupo Teriparatida	Grupo suplemento
Semana 12	Mujeres	113, 87	-7,67
	Hombres	107,27	4,35
Semana 24	Mujeres	137,45	-10,58
	Hombres	79,26	-17,65

Tabla 19: Informa de los niveles de osteocalcina en suero por sexo en la semana 12 y 24 de cada grupo de tratamiento.

- Los valores observados de osteocalcina se han visto notablemente disminuidos en general, solo se vieron aumentados en mujeres tratadas con teriparatida, lo cual es negativo porque indica mayor recambio óseo (ver tabla 19) ⁽⁴⁹⁾.

En cuanto a los efectos adversos, han sido bajos en ambos sexos y grupos, destacando negativamente las mujeres tratadas con teriparatida por haber sufrido mareos y espasmos musculares ⁽⁴⁹⁾.

En conclusión, el tratamiento con teriparatida ha mostrado resultados positivos ya que aumenta la densidad de masa ósea en ambos sexos. Además de que los efectos adversos no han sido muy llamativos. De modo que podría considerarse beneficioso para el tratamiento de la osteoporosis en hombres ⁽⁴⁸⁾.

5.3 Anticuerpos monoclonales

- **Romosozumab**

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia en un ensayo clínico intervencional de fase III con triple ciego y asignación aleatoria y paralela en 245 hombres con osteoporosis entre 55 y 90 años. Se incluyeron participantes con puntaje T de DMO < -2.50 en vértebra y cadera o < -1.50 en aquellos que además hubieran sufrido una fractura. Se excluyeron a aquellos con puntaje T < -3.50 en la cadera, los que sufrieron fracturas de cadera, los que padecían enfermedades metabólicas óseas severas, aquellos tratados con fármacos que afectaran al metabolismo del hueso y los que presentaban valores anormales en parámetros analíticos ⁽⁵⁰⁾.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno fue tratado con inyección subcutánea de 210 mg de romosozumab una vez al mes durante 12 meses, y el otro con inyección subcutánea de placebo. Se evaluaron en los meses 6 y 12 los resultados de DMO lumbar, de la cadera y del fémur medidos con DXA. Se observaron los siguientes resultados ⁽⁵⁰⁾:

*** Resultados del estudio realizado por Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al**

DMO con DXA		Grupo Placebo	Grupo Romosozumab
Lumbar	Mes 6	0,3	9,0
	Mes 12	1,2	12,1
Cadera	Mes 6	0,2	1,6
	Mes 12	-0,5	2,5
Femoral	Mes 6	0,0	1,2
	Mes 12	-0,2	2,2

Tabla 20: Contiene los valores de densidad de masa ósea de la zona lumbar, la cadera y el femoral medidos con DXA en los meses 6 y 12 de cada grupo de tratamiento.

- Los valores de DMO aumentaron notablemente en el grupo tratado con romosozumab, siendo el resultado más elevado en la zona lumbar (ver tabla 20) ⁽⁵⁰⁾.

Respecto a los efectos adversos fueron similares en ambos grupos, los graves se registraron en mayor medida en el grupo tratado con romosozumab (14,11%), destacando los eventos cardíacos y la neumonía. Los no severos también fueron similares, siendo más elevados en el grupo placebo ⁽⁵⁰⁾.

En conclusión, el tratamiento con romosozumab presenta un perfil de seguridad bueno y ha mejorado notablemente los valores de DMO, por lo que puede considerarse una alternativa beneficiosa para el tratamiento de la osteoporosis en hombres ⁽⁵⁰⁾.

- **Denosumab**

Se estudió la seguridad y la efectividad en un ensayo clínico de fase III, con triple ciego y asignación cruzada y aleatoria, en el que participaron 242 hombres con osteoporosis entre 30 y 85 años. Los criterios de inclusión fueron haber padecido fractura ósea y tener valores de densidad de masa ósea dentro del rango que indica osteoporosis. Se excluyeron aquellos con fractura severa o más de una moderada en los 6 meses antes del estudio, a aquellos que hubiesen recibido tratamiento con denosumab, bifosfonatos, esteroides anabólicos, glucocorticoides, calcitonina y otros fármacos que actúen a nivel óseo, los que sufriesen alteraciones tiroideas y renales, los que obtuviesen valores alterados en pruebas de analíticas, los que diesen positivo en VIH y VHB, los que padeciesen carcinomas o enfermedades que afecten al metabolismo óseo, y los que habían recibido algún trasplante de órganos ⁽⁵¹⁾.

Se dividió a los participantes en dos grupos, a un grupo se le trató con 60 mg de denosumab mediante una inyección subcutánea cada 6 meses durante 2 años, y el otro durante el primer año con denosumab y al año siguiente con placebo. Se evaluó la DMO lumbar, femoral, de la cadera, del trocánter y del radio distal a los 12 meses y se evaluaron los valores CTx en suero. Se obtuvieron los siguientes resultados ⁽⁵¹⁾:

* **Resultado del estudio realizado por Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al**

DMO MES 12	Grupo Placebo	Grupo Denosumab
Zona lumbar	0,9	5,7
Cadera	0,3	2,4
Femoral	0,0	2,1
Trocánter	0,8	3,1

Radio distal	-0,3	0,6
--------------	------	-----

Tabla 21: Informa de los valores de densidad de masa ósea en el mes 12 de la zona lumbar, de la cadera, el femoral, el trocánter y el radio distal en cada grupo de tratamiento.

- La DMO se vio aumentada en el grupo tratado con denosumab, sobre todo en la zona lumbar (ver tabla 21) ⁽⁵¹⁾.

*** Niveles de CTx del estudio realizado por Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al**

NIVELES DÍA 15	Grupo Placebo	Grupo Denosumab
Beta-CTx	-7	-81

Tabla 22: Contiene los niveles del marcador de resorción ósea beta-CTx de cada grupo de tratamiento.

- La cantidad de CTx fue menor en el grupo tratado con denosumab, reflejando que se redujo la resorción ósea (ver tabla 22) ⁽⁵¹⁾.

En cuanto a los efectos adversos, se ha visto que no han sido elevados. Entre los severos se registró un evento más en el grupo tratado con denosumab (11) en comparación con el placebo (10), siendo el cáncer de próstata el mayoritario. Los no severos, fueron más numerosos en el grupo placebo (22.50%), siendo en ambos el dolor de espalda el más notificado ⁽⁵¹⁾.

En conclusión, el tratamiento con denosumab para la osteoporosis en hombres resulta beneficioso debido a su perfil eficacia-riesgo favorable, y a que aumenta significativamente la DMO y disminuye el marcador de resorción ósea CTx sin producir unos efectos adversos desfavorables ⁽⁵¹⁾.

6. DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres, lo que implica que los tratamientos estén enfocados para que funcionen con éxito en ellas, ya que como se ha explicado, el metabolismo óseo se encuentra estrechamente relacionado con las alteraciones hormonales; sin embargo su afectación en hombres, aunque es menos común, tiene importancia ya que no se dispone de tratamientos tan eficaces y sus consecuencias afectan potencialmente a la calidad de vida de los pacientes y a su supervivencia.

En este trabajo de revisión bibliográfica se constata la baja investigación llevada a cabo exclusivamente en pacientes masculinos, siendo esta patología en mujeres el principal foco de investigación. Para llevarlo a cabo se han revisado los estudios disponibles en la base de datos CLINICALTRIALS.GOV, encontrando 185 relacionados con osteoporosis en hombres. Pese a la abundancia de estudios, muy pocos ofrecen evidencia de los resultados de los tratamientos en hombres, de estos, se menciona expresamente el que compara la teriparatida con suplemento, realizado por Lu C, Chen Y, Zhang B, Chen Y, Bai F, Chen D, que es el único que ofrece los resultados en función del sexo. Todos los demás, aunque ofrecen información, no discriminan los resultados por sexos, a pesar de indicar que la investigación se ha realizado en ambos sexos.

Para este trabajo nos centramos en el análisis de diversos ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia de los tratamientos de la osteoporosis, prestando atención a los valores de densidad de masa ósea, los eventos de fracturas y los marcadores de resorción ósea.

La conclusión general que se puede generar tras revisar los 12 ensayos clínicos es que los tratamientos que se han probado son beneficiosos para tratar la osteoporosis en hombres, aunque en todos ha habido efectos adversos, incluso severos, en ninguno han sido estos tan numerosos, por lo que el balance beneficio-riesgo ha sido positivo.

Se ha visto que el tratamiento con teriparatida ha obtenido en todos los ensayos clínicos mejores resultados y más rápidamente que los bifosfonatos con los que se ha comparado, sin dejar de ser el tratamiento con bifosfonatos una alternativa positiva para el tratamiento de la enfermedad en los pacientes de sexo

masculino. Respecto a las terapias con anticuerpos monoclonales han demostrado ser efectivas y seguras, sobre todo el denosumab, aunque se encuentran en fase de investigación.

De todos los ensayos clínicos evaluados se puede destacar que todos, excepto uno, tienen en común que se evalúa la DMO. En la mayoría se evalúan los niveles de los marcadores de la resorción ósea en suero, y la valoración de los efectos adversos severos y no severos. En cambio, hay grandes diferencias entre ellos que dificultan la deducción de conclusiones generales. Es importante señalar las diferencias observadas y la falta de homogeneidad al no evaluar los mismos parámetros. Sobre las diferencias cabe mencionar:

- De los 12 ensayos clínicos que se han revisado solo 8 han sido exclusivamente realizados en hombres, y los 4 que se han realizado en ambos sexos han tenido mayoría de participantes femeninos.
- Todos los ensayos clínicos analizados fueron de fase III, excepto el realizado por Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, et al (que es el segundo ensayo clínico que comparaba teriparatida con risedronato) que fue de fase IV.
- No en todos los estudios se han evaluado las fracturas, ni los mismos marcadores de resorción ósea (25-hidroxivitamina D, β -CTx, NTx, BAP, P1NP, osteocalcina). La DMO se evaluó en diferentes zonas, en algunos ensayos solo a nivel general. Lo más común fue la evaluación en la zona lumbar, seguido de la femoral y la cadera. Minoritariamente se evaluó el dolor y otras pruebas relacionadas con la calidad de vida y la movilidad.
- La mayoría de los estudios tuvieron entre 200 y 450 participantes. Solo uno se realizó en más de 1000 participantes y otros dos se llevaron a cabo en menos de 100 participantes.
- La mayoría de los ensayos comenzaron entre 2005 y 2010, el más antiguo comenzó en 2002 y el más reciente en 2014. Todos finalizaron entre 2007 y 2017.
- Respecto a la administración de los fármacos no se ha encontrado un patrón común. Algunos han sido administrados diariamente, otros semanalmente o mensualmente, algunos una vez cada seis meses.

7. CONCLUSIONES

Los fármacos que se han analizado demuestran ser beneficiosos para el tratamiento de la osteoporosis. Como se ha descrito en el apartado Objetivos de este trabajo, se trata de poner de manifiesto las principales evidencias halladas sobre los tratamientos empleados para tratar la osteoporosis en hombres. En este sentido es preciso señalar que el fármaco más indicado para tratar a estos pacientes es la teriparatida, seguida de los bifosfonatos. No es posible comparar otros grupos de fármacos entre sí porque no se han evaluado los mismos parámetros, ni se han estudiado juntos. La teriparatida se ha comparado en todos los ensayos clínicos con bifosfonatos menos en uno que se ha comparado con suplemento de calcitonina de salmón, en cambio, los bifosfonatos y los anticuerpos monoclonales se han comparado con placebo.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Osteoporosis: Qué es, Síntomas, Tratamientos, Causas e Información [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/musculos-y-huesos/osteoporosis.html>
2. Despaigne DAN. Osteoporosis en el hombre, un tema poco visible. Rev Cuba Endocrinol [Internet]. 31 de marzo de 2018 [citado 21 de mayo de 2020];28(3). Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/96>
3. Barrera ER. Actitud ante la osteoporosis. :12.
4. Alonso-Bouzon C, Duque G. Osteoporosis senil: una actualización. Rev Esp Geriátria Gerontol. 1 de julio de 2011;46(4):223-9.
5. Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. Chronic Dis Transl Med. 21 de marzo de 2015;1(1):9-13.
6. maria delgado. Histología ósea [Internet]. Education presentado en; 16:59:27 UTC [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/mariadelgado116/histologia-sea>
7. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. REGULACIÓN DEL PROCESO DE REMODELADO ÓSEO. REEMO. 1 de enero de 2008;17(1):10-4.
8. 92010020400150020.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020400150020.pdf>
9. Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica [Internet]. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM. 2017 [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/conclusiones-consensuadas-del-i-foro-multidisciplinar-en-el-manejo-del-paciente-con-alto-riesgo-de-fractura-arf-osteoporotica/>
10. Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, del Pino-Montes D, Canals L, et al. Circuitos de atención médica de la paciente con osteoporosis postmenopáusica en España. Rev Osteoporos Metab Miner. junio de 2017;9(2):62-71.
11. Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. Chronic Dis Transl Med. 21 de marzo de 2015;1(1):9-13.
12. Osteoporosis y la salud masculina | Endocrine Society [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.hormone.org/pacientes-y-cuidadores/osteoporosis-and-mens-health>
13. Sidlauskas KM, Sutton EE, Biddle MA. Osteoporosis in men: epidemiology and treatment with denosumab. Clin Interv Aging. 8 de abril de 2014;9:593-601.
14. Bossio N, Capiglioni R. ÓSEA por TOMOGRAFÍA COMPUTADA. :4.
15. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. | REEMO [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-osteoporosis-postmenopausica-guia-practica-clinica--13028844>
16. 92010020400150020.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020400150020.pdf>
17. forsteo-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_es.pdf
18. ★ Teriparatida 🏆 [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-teriparatida-h05aa02>
19. ★ Calcitonina (salmón sintética) 🏆 [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/principios-activos-calcitonina+\(salmon+sintetica\)-h05ba01](https://www.vademecum.es/principios-activos-calcitonina+(salmon+sintetica)-h05ba01)
20. PROSPECTO CALCITONINA ALMIRALL 100 UI SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/56996/P_56996.html
21. ★ ACIDO ALENDRONICO SEMANAL RATIO Comp. 70 mg - Datos generales 🏆 [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-acido+alendronico+semanal+ratio_31269

22. PROSPECTO ALENDRONATO SODICO LACER 70 MG COMPRIMIDOS EFERVESCENTES [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80302/P_80302.html
23. ★ RISEDRONATO SEMANAL SANDOZ Comp. recub. con película 35 mg - Datos generales  [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-risedronato+semanal+sandoz_35017
24. PROSPECTO RISEDRONATO SEMANAL RATIO 35 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74042/P_74042.html
25. PROSPECTO ACIDO ZOLEDRONICO MCM PHARMA 4 MG/5 ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/76804/Prospecto_76804.html
26. FT_56504.html.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56504/FT_56504.html.pdf
27. PROSPECTO ACIDO IBANDRONICO CINFA 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74407/P_74407.html
28. ★ Raloxifeno  [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-raloxifeno-g03xc01>
29. 78289_p.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/78289/78289_p.pdf
30. Raloxifeno: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a698007-es.html>
31. Bazedoxifeno. Primer SERM de 3ª generación. Seguridad endometrial y en mama [Internet]. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Publicación Oficial SEIOMM. 2017 [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/bazedoxifeno-primer-serm-de-3a-generacion-seguridad-endometrial-y-en-mama/>
32. ★ Bazedoxifeno  [Internet]. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-bazedoxifeno-g03xc02>
33. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 1 de diciembre de 2017;105:11-7.
34. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. Drugs Aging. 1 de febrero de 2018;35(2):163-73.
35. ★ Denosumab  [Internet]. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-denosumab-m05bx04>
36. Inyección de Denosumab: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a610023-es.html>
37. ★ Ranelato estroncio  [Internet]. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ranelato+estroncio-m05bx03>
38. Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1d. C. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_09-2013-calcitonina/
39. Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1d.C. [citado 22 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_01-2014-ranelato-estroncio/
40. Songpatanasilp T, Rojanasthien S, Sugkraroek P, Ongphiphadhanakul B, Robert L, Robert CS, et al. Open-label study of treatment with alendronate sodium plus vitamin D in men and women with osteoporosis in Thailand. BMC Musculoskelet Disord. 6 de noviembre de 2018;19(1):392.

41. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. abril de 2010;46(4):970-6.
42. Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Orwoll ES. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone*. septiembre de 2012;51(3):383-8.
43. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 01 de 2012;367(18):1714-23.
44. Kachnic LA, Pugh SL, Tai P, Smith M, Gore E, Shah AB, et al. RTOG 0518: randomized phase III trial to evaluate zoledronic acid for prevention of osteoporosis and associated fractures in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. diciembre de 2013;16(4):382-6.
45. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 15 de noviembre de 2007;357(20):2028-39.
46. Glüer C-C, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. junio de 2013;28(6):1355-68.
47. Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 16 de noviembre de 2016;98(22):1868-78.
48. Walker MD, Cusano NE, Sliney J, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, et al. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine*. agosto de 2013;44(1):237-46.
49. Lu C, Chen Y, Zhang B, Chen Y, Bai F, Chen D. Response to teriparatide in Chinese patients with established osteoporosis: osteocalcin and lumbar spine bone-mineral density changes from teriparatide Phase III study. *Clin Interv Aging*. 12 de octubre de 2017;12:1717-23.
50. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 de 2018;103(9):3183-93.
51. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 2012;97(9):3161-9.