



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Nutrición y Seguridad  
Alimentaria

“Atención Farmacéutica en pacientes con  
Osteoporosis: Tratamiento con Bifosfonatos”

Autora:

Cristina López-Anguas Sánchez

Directoras:

Dra. Dña. Pilar Zafrilla Rentero

Dra. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Murcia, Mayo 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Nutrición y Seguridad  
Alimentaria

“Atención Farmacéutica en pacientes con  
Osteoporosis: Tratamiento con Bifosfonatos”

Autora:

Cristina López-Anguas Sánchez

Directoras:

Dra. Dña. Pilar Zafrilla Rentero

Dra. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Murcia, Mayo 2017





**AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS**  
**PARA SU PRESENTACIÓN**

Las Doctoras Dña. Pilar Zafrilla Rentero y Dña. Begoña Cerdá Martínez Pujalte, como Directoras de la Tesis Doctoral titulada “**Atención Farmacéutica en Pacientes con Osteoporosis: Tratamiento con Bifosfonatos**” realizada por Dña. Cristina López-Anguas Sánchez en el Departamento de Tecnología de la Alimentación y Nutrición, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa. Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a Mayo de 2017.

Fdo.: Dra. Dña. Pilar Zafrilla Rentero    Fdo. Dra. Begoña Cerdá Martínez Pujalte



## **ABSTRACT**

### **Introducción**

Los bifosfonatos son un tipo de medicación con indicación para la osteoporosis. Son de los fármacos más prescritos y de los que a su vez causan más complicaciones. Por ello es importante una atención farmacéutica que de una respuesta sanitaria a la necesidad social de ayudar a los pacientes a poder obtener el máximo beneficio de estos medicamentos.

### **Objetivos**

Determinar, gracias a la atención farmacéutica a los pacientes polimedcados con osteoporosis, su grado de conocimiento a la hora de administrar un medicamento con indicaciones tan complicadas como es el bifosfonato, su adherencia al tratamiento, los factores de riesgo que les afectan a sufrir esta enfermedad, las posibles interacciones, las complicaciones a largo plazo, así como a determinar el bifosfonato más prescrito en función de la población que vamos a describir.

### **Metodología**

Se realizó un estudio transversal diseñando una serie de encuestas validadas sobre 100 pacientes, con toda la información recopilada, se realizó un análisis estadístico del cual podemos inferir patrones de comportamiento; que nos ayudarán a definir estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes, mediante el uso seguro y eficiente de los medicamentos.

### **Resultados**

Se recogieron resultados de 100 pacientes con una media de edad de 68 años, la mayoría mujeres. En cuanto al nivel de estudios un alto porcentaje no tenía estudios, el resto de formaciones fue minoritaria. Población no fumadora en el 80%, y con un normopeso, aunque seguido muy de cerca por un 38% de sobrepeso. La media del número de medicamentos que tomaban era de más de

cinco medicamentos en un 60% de los casos, siendo el número de enfermedades mayor de tres en un 62%.

El 13.5% olvidaba tomarse alguna vez los medicamentos. El 7.9% no los tomaba a las horas indicadas por su médico. El 11.2% abandonaban la medicación si se encontraban bien. El 14.6% abandonaban la medicación si se encontraban mal. En el 85% de los pacientes ya habían iniciado el tratamiento con bifosfonatos durante más de tres meses. Se registraron los conocimientos del paciente también sobre la existencia de aporte suficiente de calcio, otros nutrientes, así como los factores de riesgo de sufrir osteoporosis y la actuación e intervención final del farmacéutico.

Se obtuvieron datos buenos sobre la depresión, siendo mayoritariamente leve. En cuanto a la salud bucodental, se obtuvo que el 93% no fue informado sobre lo importante del mantenimiento de una buena higiene dental antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos, para así evitar complicaciones como la osteonecrosis maxilar. El 89% no era consciente de los riesgos asociados a una intervención de cirugía bucal estando en tratamiento con bifosfonatos. Se pudo confirmar que el alendronato fue el bifosfonato más prescrito en la muestra poblacional.

## **Conclusiones**

La atención farmacéutica es fundamental para conseguir un mayor y mejor cumplimiento de los diferentes tratamientos de los pacientes polimedicados mayores de 65 años. El farmacéutico está en una posición magnífica para detectar y corregir las carencias de los pacientes, como el conocimiento e instrucciones de uso de estos medicamentos. Consiguiendo aumentar su confianza y su buen uso.

## **Palabras clave**

Atención farmacéutica, adherencia al tratamiento, dieta mediterránea, ejercicio, depresión, bifosfonatos, osteonecrosis maxilar.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Bisphosphonates are a class of drugs used for the treatment of osteoporosis. As one of the most frequent prescribed drugs on the market, they are also drugs with a significant number of recorded adverse effects. The importance of pharmaceutical care, as the health response to the social need of helping patients, is to obtain maximum benefits from the drug therapy.

### **Objectives**

Study was conducted through pharmaceutical care of osteoporosis patients with high drug intake. The aim of it is to determine the patients knowledge of medicine administration, their compliance to the treatment, risk factors which affected osteoporosis patients, possible interactions, long-term complications, as well as to determine the most prescribed bisphosphonate depending on the study group we are going to describe.

### **Methods**

A cross - sectional study was carried out, designing a series of validated surveys on 100 patients. With all the information collected, a statistical analysis was performed from which behavioural patterns could be observed and recognized. This will help us define strategies to improve the quality of life of patients through the safe and efficient use of medicines.

### **Results**

Results were collected from 100 patients with an average age of 68 years, most of them women. Concerning the academic level of study group participants, a high percentage had no education, while the minority had some education. Nonsmoking made 80% of the patients, majority with a normal weight, although that was followed very closely by a 38% of overweight. The average number of

medications taken by the patients was more than five drugs in 60% of cases, with the number of diseases being greater than three in 62% of them.

The 13.5% of patients forgot to take medicine at all. The 7.9% did not take them at the times indicated by their doctor. The 11.2% abandoned medication if they felt well. The 14.6% abandoned medication if they were ill. In 85% of patients, they were already under bisphosphonates treatment for more than three months, when this study was conducted. Study also gathered information about the patient's knowledge of sufficient calcium intake in diets, intake of other nutrients, knowledge of the risk factors for osteoporosis and the final action and intervention of the pharmacist.

Adequate data on depression was obtained, being mostly mild. Regarding oral health, 93% patients were not informed about the importance of maintaining good dental hygiene before starting treatment with bisphosphonates, in order to avoid complications such as maxillary osteonecrosis. The 89% were unaware of the risks associated with an oral surgery intervention while being treated with bisphosphonates. It was confirmed that alendronate was the most prescribed bisphosphonate among the study group.

## **CONCLUSIONS**

Pharmaceutical care is essential to achieve better compliance among various drug treatments, when patients have a high drug intake and over 65 years of age. The pharmacist is in a crucial position in detecting and correcting the patient's shortcomings, such as the lack of knowledge and insufficient instructions for the use of these drugs. This way they increase their confidence and adequate use of them.

## **Tags**

Pharmaceutical care, compliance, mediterranean diet, exercise, depression, bisphosphonates, maxillary osteonecrosis.

## AGRADECIMIENTOS

A mi directoras, la Excelentísima Dra. Pilar Zafrilla Rentero, la Excma. Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte, por su paciencia, dedicación, buena disposición y orientación técnica.

Al servicio de Reumatología del Hospital Morales Meseguer de Murcia, en especial a José Gálvez Muñoz sin cuyo interés por la investigación y su disponibilidad por darme acceso al servicio, no hubiera podido realizar el presente trabajo de investigación. Así como agradecer a todas las personas que han accedido a participar.

A mis amigos y familia, en especial a mis padres, Margarita e Ismael, por su apoyo incondicional, ánimos y amor, sin los cuales hubiera decaído. A mi hermano Luis, por su ayuda, cariño y permanente interés en el desarrollo de este proyecto. A todos mis amigos, en especial a mi amiga Xoch por su constante ánimo, Asunción por compartir sus conocimientos y a todas aquellas personas que me han querido apoyar a lo largo de esta andadura.

Muchísimas gracias a todos.



La suerte es proporcional al sudor.  
Cuanto más sudas, más suerte tienes.  
Ray Kroc



## ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES

AGRADECIMIENTOS

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE FIGURAS .....	21
ÍNDICE DE TABLAS .....	23
ÍNDICE DE ANEXOS .....	27
I. INTRODUCCIÓN.....	31
II. OBJETIVOS.....	35
2.1. Hipótesis de trabajo.....	35
2.2. Objetivo general.....	35
2.3. Objetivos específicos.....	35
III. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	39
3.1 DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS .....	39
3.1.1 Formación y remodelación ósea.....	42
3.1.1.1 Osteoblastos.....	45
3.1.1.2 Osteoclastos .....	46
3.1.2 Moléculas que intervienen en el remodelado óseo.....	47
3.1.3 Procesos que aceleran el proceso de osteoporosis .....	51
3.1.3.1. Balance negativo .....	51
3.1.3.2 Aumento del recambio óseo .....	52
3.1.4 Tipos de osteoporosis.....	52
3.1.4.1 Osteoporosis primaria .....	52
3.1.4.2 Osteoporosis secundaria.....	54
3.1.5 Síntomas y signos característicos de la osteoporosis .....	57
3.1.6 Diagnóstico de la osteoporosis.....	59
3.1.6.1 Análisis clínicos .....	59
3.1.6.2 Técnicas de radiodiagnóstico.....	61
3.1.7 Factores de riesgo asociados a la osteoporosis .....	63
3.1.7.1 No modificables.....	63
3.1.7.2 Modificables.....	65
3.1.8 Criterios de derivación al médico .....	77
3.1.9 Cambios en la respuesta fisiológica .....	78

3.1.10 Tratamiento de la Osteoporosis .....	82
3.1.10.1 Tratamiento no farmacológico.....	82
3.1.10.2 Tratamiento farmacológico.....	87
3.2 TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS Y SU ELECCIÓN.....	97
3.2.1 Tipos de bifosfonatos.....	98
3.2.1.1 Alendronato.....	101
3.2.1.2 Risedronato.....	102
3.2.1.3 Ibandronato.....	102
3.2.2 Problemas asociados al tratamiento con bifosfonatos .....	102
3.2.2.1 Osteonecrosis maxilar.....	102
3.2.2.2 Interacción de los bifosfonatos con otros medicamentos y alimentos .....	111
3.2.2.3 Depresión.....	113
3.3 RELACIÓN ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y LA EDAD .....	116
3.3.1 Pacientes polimedicados .....	119
3.4 El farmacéutico y su función.....	120
3.4.1 Adherencia al tratamiento.....	122
IV - MATERIAL Y MÉTODO.....	133
4.1 Diseño del estudio .....	133
4.2 Población del estudio.....	133
4.2.1 Criterios de inclusión .....	133
4.2.2 Criterios de exclusión.....	134
4.3 Período del estudio.....	134
4.4 Tamaño de la muestra .....	135
4.5 Definición de variables relacionadas con los objetivos .....	135
4.5.1 Variables independientes.....	135
4.5.2.1. Variables sociodemográficas .....	135
4.5.2.1. Variables del tratamiento farmacológico del paciente .....	136
4.5.2 Variables dependientes.....	136
4.6 Análisis estadístico .....	146
4.7 Aspectos éticos .....	146
V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	151
5.1. Definición de las características sociodemográficas de la muestra poblacional.....	151
5.2 Datos de la encuesta de salud.....	155
5.3 Depresión.....	165
5.4 Hábitos alimentarios.....	169
5.5 Dieta mediterránea.....	175
5.6 Bolsa de medicamentos.....	186

5.7 Interacciones.....	195
5.8 Test de adherencia.....	199
5.9 Salud bucodental.....	208
VI - CONCLUSIONES .....	219
VII BIBLIOGRAFÍA .....	225
VIII ANEXOS.....	265
ANEXO 1. Consentimiento informado.....	265
ANEXO 2. Visita: Inclusión del paciente en el estudio.....	268
ANEXO 3. Encuesta de Salud .....	270
ANEXO 4. Dieta Mediterránea .....	273
ANEXO 5. Hábitos Alimentarios.....	276
ANEXO 6. Bolsa de Medicamentos .....	279
ANEXO 7. Interacciones .....	280
ANEXO 8. Test Cumplimiento .....	283
ANEXO 9. Encuesta sobre Depresión.....	284
ANEXO 10. Salud BucodentaL .....	287



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

DMO	Densidad Mineral Ósea
IOF	Fundación Internacional de la Osteoporosis
CBF A1	Codificador del factor de transcripción
L-RANK	Ligando del receptor activador del factor nuclear
IHH	Indian hedgehog
GM-CFU	Unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos
TNF	Factores de necrosis tumoral
RANK	Receptor activador del factor nuclear K
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Hormona paratiroidea
IL	Interleucina
BMP-2	Proteína morfogenética ósea
OIJ	Osteoporosis idiopática infantil
DEXA	Densitometría ósea
IMC	Índice Masa Corporal
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
TGF	Factor de crecimiento transformante
IGF	Factor de crecimiento insulínico
LADME	Liberación, absorción, distribución, metabolismo, excrección
BOTplus	Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
THR	Terapia Hormonal Reemplazo
SERM	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EFG	Especialidad forma genérica
ONM	Osteonecrosis de mandíbula
OMRB	Osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
INE	Instituto Nacional Estadística
AEEM	Agencia Española Estudio Menopausia
PRM	Problema Relacionado Medicamento
RNM	Resultado Negativo Medicamento
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
BDI	Depresion Beck
DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
IAM	Interacción alimento sobre medicamento
IMA	Interacción medicamento sobre alimento

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pag.</b>
<b>Figura 1.</b> Fases del remodelado óseo	44
<b>Figura 2.</b> Evolución de la osteoporosis	58
<b>Figura 3.</b> Modelo de desarrollo de la patología de osteonecrosis mandibular	109
<b>Figura 4.</b> Pirámide de población de España	117
<b>Figura 5.</b> Defunciones según causas de muerte más frecuente 2014	118
<b>Figura 6.</b> Número de artículos sobre cumplimiento terapéutico recogidos en el Medline	128
<b>Figura 7.</b> Medicamentos más utilizados por la muestra poblacional	188
<b>Figura 8.</b> Porcentaje de bifosfonatos utilizados en la muestra poblacional	190
<b>Figura 9.</b> Porcentaje de respuestas al test de cumplimiento terapéutico de Morisky-Green	206
<b>Figura 10.</b> Frecuencia de visitas al dentista	214



## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>Pag.</b>
<b>Tabla 1.</b>	Enfermedades que cursan o contribuyen a la osteoporosis	55
<b>Tabla 2.</b>	Enfermedades que cursan o contribuyen a la osteoporosis	56
<b>Tabla 3.</b>	Medicamentos asociados con osteoporosis	57
<b>Tabla 4.</b>	Cantidades recomendadas y fuentes de minerales y vitaminas que favorecen la salud ósea	86
<b>Tabla 5.</b>	Presentaciones de suplementos de calcio y vitamina D	88
<b>Tabla 6.</b>	Principios activos bifosfonatos	99
<b>Tabla 7.</b>	Tipos de bifosfonatos, su vía de administración y potencia	101
<b>Tabla 8.</b>	Factores de riesgo de osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos	105
<b>Tabla 9.</b>	Puntuaciones de corte que definen diferentes niveles de gravedad de sintomatología ansiosa y depresiva	139
<b>Tabla 10.</b>	Descripción de la muestra poblacional en función de las variables sociodemográficas	154
<b>Tabla 11.</b>	Descripción de uno de los factores de riesgo de la osteoporosis, el hábito tabáquico	156
<b>Tabla 12.</b>	Descripción de la actividad física	159
<b>Tabla 13.</b>	Descripción del estado general de salud de la muestra poblacional	161
<b>Tabla 14.</b>	Descripción de los hábitos nutricionales de la muestra poblacional	164
<b>Tabla 15.</b>	Descripción de los grados de depresión	167
<b>Tabla 16.</b>	Preferencias entre pescados, carne y derivados lácteos	170

<b>Tabla 17.</b>	Preferencias en cuanto a la fuente de vitaminas	173
<b>Tabla 18.</b>	Preferencias de café, cerveza y bebidas alcohólicas	174
<b>Tabla 19.</b>	Puntuación de la Adherencia a la Dieta Mediterránea	177
<b>Tabla 20.</b>	¿Consume cereales (arroz ,pasta, pan, galletas, cereales..)?	178
<b>Tabla 21.</b>	¿Cúantas piezas de fruta consume al día?	179
<b>Tabla 22.</b>	¿Cúantas veces a la semana consume legumbres?	179
<b>Tabla 23.</b>	¿Cúantas veces consume verduras y hortalizas al día?	180
<b>Tabla 24.</b>	¿Qué tipo de aceite consume habitualmente?	181
<b>Tabla 25.</b>	¿Cúantos huevos consume a la semana?	181
<b>Tabla 26.</b>	¿Cúantas veces a la semana consume pescado?	182
<b>Tabla 27.</b>	¿Cúantas veces a la semana consume carne de ave?	182
<b>Tabla 28.</b>	¿Cúantas veces a la semana consume otro tipo de carne?	183
<b>Tabla 29.</b>	¿Cúantas veces al día consume leche y derivados lácteos?	183
<b>Tabla 30.</b>	¿Consume normalmente frutos secos?	184
<b>Tabla 31.</b>	¿Cúantas veces a la semana consume embutido?	184
<b>Tabla 32.</b>	¿Con que frecuencia consume productos de bollería industrial?	185
<b>Tabla 33.</b>	¿Consume normalmente vino tinto (125ml, un vasito)?	186
<b>Tabla 34.</b>	Situación farmacológica de la muestra poblacional	187
<b>Tabla 35.</b>	Grupos terapéuticos de medicamentos consumidos por nuestra muestra poblacional	189
<b>Tabla 36.</b>	Diferentes tipos de bifosfonatos orales utilizados por la muestra poblacional	191
<b>Tabla 37.</b>	Dosis diarias definidas por mil habitantes consumidas en España en el tratamiento de la osteoporosis post-	194

	menopáusica	
<b>Tabla 38.</b>	Descripción del tipo de alimentos y suplementos que utiliza la muestra poblacional	196
<b>Tabla 39.</b>	¿Cuánto tiempo dejan pasar ANTES de tomar el bifosfonato?	197
<b>Tabla 40.</b>	¿Cuánto tiempo dejan pasar DESPUÉS de tomar el bifosfonato?	198
<b>Tabla 41.</b>	Descripción del grado de adherencia al tratamiento de la población de muestra	205
<b>Tabla 42.</b>	Nivel de adherencia según el tipo de bifosfonato	208



## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Pag.</b>
Anexo 1. Consentimiento informado	265
Anexo 2. Visita: Inclusión del paciente en el estudio	268
Anexo 3. Encuesta de Salud	270
Anexo 4. Dieta Mediterránea	273
Anexo 5. Hábitos Alimentarios	276
Anexo 6. Bolsa de Medicamentos	279
Anexo 7. Interacciones	280
Anexo 8. Test Cumplimiento	283
Anexo 9. Encuesta sobre Depresión	284
Anexo 10. Salud Bucodental	287



# I - INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis está estrechamente relacionada con la edad y la postmenopausia femenina, y debido al envejecimiento demográfico, se presenta como un problema cada vez más prevalente.

Su importancia clínica y sanitaria radica en las fracturas asociadas. Muchas fracturas vertebrales permanecen ocultas y asintomáticas. Se estima que durante el año siguiente a una fractura de cadera la tasa de mortalidad es de media un 20% más alta.

Además, el 50% de las mujeres que sufren una fractura de cadera no recuperan su estado funcional previo y aumenta la tasa de dependencia.

La presencia de fracturas en otras localizaciones, como pelvis, húmero proximal, fémur distal y costillas, también contribuyen a la pérdida funcional y al empeoramiento de la calidad de vida.

Todas estas complicaciones tienen importantes consecuencias médicas, sociales y económicas. La prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento posterior cuanto más precoz sea, más se podrá contribuir a evitar esas complicaciones o a minimizar su impacto.

Por todo ello, la intervención del farmacéutico en los servicios de dispensación y seguimiento farmacoterapéutico es una garantía esencial para optimizar el conocimiento del uso de los medicamentos, maximizar la adherencia y garantizar la máxima efectividad y seguridad.

Así como una ayuda en la prevención con una comunicación al paciente sobre recomendaciones del estilo de vida.



## **II - OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

### 2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La optimización de la utilización de los bifosfonatos mejora su resultado clínico. La intervención farmacéutica mejora la calidad de vida de los pacientes, el conocimiento acerca de la medicación, y su grado de satisfacción con el profesional del medicamento.

### 2.2. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal es hallar el grado de conocimiento que tienen los pacientes acerca de su medicación, y calcular el impacto que supone una intervención farmacéutica en su salud.

### 2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el perfil socio-demográfico del paciente en tratamiento con bifosfonatos.
- Determinar los factores de riesgo de la osteoporosis e identificar la relación de cada uno de ellos con el desarrollo de la enfermedad.
- Determinar el grado de ejercicio físico, para mejorar su salud ósea, así como el de otros hábitos que ayudan a evitar la progresión de la osteoporosis.
- Relacionar si el grado de depresión está relacionado con adherencia al tratamiento.
- Evaluar el grado de adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el mantenimiento de la salud ósea.

- Evaluar la ingesta de calcio en los pacientes tratados con bifosfonatos tanto en forma de suplementos como formando parte de su dieta y su adecuación a las recomendaciones.
- Identificar las posibles interacciones que puedan surgir por el uso de bifosfonatos con alimentos o medicamentos.
- Determinar la tipología y el número de enfermedades que pueden afectar a la osteoporosis.
- Determinar el grado de adherencia al tratamiento farmacológico y las posibles causas responsables del incumplimiento.
- Identificar que bifosfonato es el más prescrito y los conocimientos del paciente respecto a este tratamiento, incidiendo en el grado de conocimiento de los pacientes en salud bucal, y su relación con la ingesta de bifosfonatos.

## **III – ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**



### 3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

#### 3.1 DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad ósea, compleja y multifactorial que afecta a todo el esqueleto. Se caracteriza por la pérdida progresiva de la masa ósea y el deterioro de su microarquitectura, procesos que llevan a aumentar la fragilidad ósea y por tanto a aumentar la susceptibilidad a la presencia de fracturas <sup>8,16</sup>.

A esta enfermedad se le ha llegado a denominar “la epidemia silenciosa del siglo XXI”, por su implicación en la salud pública. Se trata de una enfermedad grave, crónica, progresiva y clínicamente silente, y la más frecuente de las enfermedades metabólicas óseas <sup>10</sup>.

Esta enfermedad lleva afectándonos desde hace más de 4000 años, pero hasta casi el siglo XIX no se le dio el nombre por el que hoy en día la conocemos. Fue el patólogo alemán, Frederick Wegener, quien descubrió que los huesos de sus pacientes tenían agujeros más grandes de lo normal, y de ahí que le diera el nombre de osteoporosis.

Aunque no fue hasta los años 50 con Albright Fuller, cuando se pudo entender la osteoporosis como una deficiencia de la formación, no de la mineralización de la matriz ósea. Fuller, observó que las mujeres menores de 65 años que sufrían osteoporosis, se consideraban posmenopáusicas, así pudo concluir que los estrógenos evitaban esta enfermedad, estimulando a los osteoblastos y pudo demostrar que la terapia a largo plazo con estrógenos detenía el daño vertebral, así como reducía el comienzo temprano <sup>9</sup>.

Sin embargo definir la osteoporosis como una deficiencia de la formación ósea, no nos sirve para poder identificarla en aquellos potenciales pacientes en riesgo de sufrirla. Así que, en el día a día, se utiliza más la definición que se obtiene de la densitometría. Aunque esta explicación también tiene sus limitaciones ya que se basa en un resultado estrictamente cuantitativo, como es la obtención de un dato, y no nos aporta información acerca de los criterios cualitativos.

La definición de osteoporosis integra dos características, que vienen dadas por la densidad mineral ósea (DMO):

- la cantidad de masa ósea (componente cuantitativo)
- la resistencia-fragilidad ósea (componente cualitativo)

La DMO se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm<sup>2</sup>). De entre las diferentes técnicas, la densitometría es el método de referencia para cuantificarlo.

De las enfermedades metabólicas óseas que conocemos hasta ahora, la osteoporosis no es sólo la más frecuente, sino que supone un gran problema a nivel de salud pública mundial debido a su alta morbilidad, causada por las fracturas osteoporóticas de la población más adulta. Este proceso tiene lugar en personas de ambos sexos y en los diferentes tipos de osteoporosis, además se sabe que también afecta tanto a pacientes pediátricos como a jóvenes, y de manera primaria o secundaria a enfermedades de tipo sistémico o por tratamientos médicos. El Consenso del National Institute Health sobre Prevención, Diagnóstico y Terapia de la Osteoporosis concluyó que “la masa ósea adquirida en etapas tempranas de la vida, podría ser el principal determinante de la salud ósea a largo plazo”<sup>17</sup>.

Es una enfermedad que afecta sobre todo a la población femenina, aunque también afecta a la masculina. Muchas enfermedades además pueden originar

una alteración del metabolismo óseo que precipite la aparición de la osteoporosis<sup>11</sup>.

Esta enfermedad la padecen en España hasta tres millones de personas, de las cuales 2,5 millones son mujeres. Del porcentaje de mujeres afectadas, un 35% son mayores de 50 años, y un 52% son mayores de 70 años. Además una de cada 5 mujeres mayores de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, lo cual va a suponer un deterioro de la calidad de vida, además de un incremento del riesgo de sufrir otras fracturas. En el colectivo femenino el 80% de las afectadas no es consciente de los factores de riesgo antes de que se les diagnostique la enfermedad<sup>10,11,13</sup>.

En Europa, la Fundación Internacional de la Osteoporosis (IOF), ha llevado a cabo una campaña en la que se realizaban pruebas diagnósticas de densidad ósea (densitometrías) a las personas con mayor riesgo de padecer la enfermedad. Los resultados de esta campaña en España fueron contundentes: de los 900 ciudadanos en un grupo de edad comprendido entre los 50 y los 70 años a los que se les practicaron densitometrías, cerca del 25% padecía la enfermedad, y aproximadamente el mismo porcentaje tenía osteopenia, grado de degeneración del hueso. En esta campaña, también se constató que la mayor parte de los ciudadanos que se hicieron una densitometría era la primera vez que la realizaban.

Por todo ello, la intervención profesional del farmacéutico en los servicios de Dispensación y Seguimiento farmacoterapéutico de los tratamientos prescritos es una garantía esencial para optimizar el conocimiento del uso de los medicamentos, maximizar la adherencia y garantizar la máxima efectividad y seguridad, minimizando los resultados negativos asociados a los medicamentos, especialmente con los bifosfonatos. El farmacéutico tiene un papel esencial en motivar al paciente, observar cuales son los puntos de mejora para aumentar el uso adecuado de su medicación y así sacarle el máximo provecho. La prevención en los hábitos dietéticos, de ejercicio y salud, juega un papel importante en el

tema de la osteoporosis y el uso adecuado de los bifosfonatos, para conseguir que el paciente vea incrementados los resultados positivos del uso de fármacos y reducidos los efectos negativos que vienen acompañados muchas veces con la medicación.

### 3.1.1 Formación y remodelación ósea

Para comprender la fisiopatología de la osteoporosis resulta necesario explicar la fisiología natural del hueso, es decir, todos aquellos procesos implicados en la reposición del tejido óseo cuando éste se encuentra envejecido o enfermo. En primer lugar, cabría comenzar haciendo alusión a ese proceso tan importante al que llamamos remodelación ósea.

El hueso no es un tejido inerte sino dinámico, ya que está sometido a un proceso de constante formación y destrucción a lo largo de toda la vida. Anualmente se renueva aproximadamente un 10% de todo el esqueleto. Esa capacidad de renovación se conoce como el remodelado óseo y se lleva a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea que consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo <sup>14</sup>.

El remodelado óseo tiene tres funciones principales:

- Aumentar la resistencia del hueso a las fracturas, al sustituir el tejido óseo viejo por joven.
- Permitir una cierta adaptación de la estructura ósea a los requerimientos físicos predominantes.
- Asegurar la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de

acuerdo con las necesidades del organismo y así ayudar a mantener la homeostasis en caso de trastornos que tiendan a alterar la calcemia <sup>18</sup>.

El hueso se puede dividir en una parte externa denominada cortical o hueso compacto, que supone el 70% del total del esqueleto, y una parte interna denominada trabecular o hueso esponjoso. En un adulto se renueva o recambia anualmente aproximadamente un 3 % hueso cortical y un 25% del trabecular. La capa cortical externa junto con el entramado trabecular tridimensional interno, permiten una función mecánica óptima con un peso mínimo <sup>20</sup>.

El hueso está formado principalmente por minerales (65%), matriz orgánica (35%), células y agua. El tejido mineralizado extracelular, que compone el 99% del tejido óseo, se halla compuesto en un 30% de matriz, en su mayoría colágeno tipo I y 70% de minerales, correspondiendo a calcio y fósforo en forma de cristales de *hidroxiapatita*. Este cristal tiene un tamaño pequeño y una gran asimetría física y electrostática. Esas dos características le van a ayudar a que se puedan depositar agua e iones fácilmente en su superficie, así como poder cubrir una gran superficie con respecto a su pequeño peso <sup>14</sup>.

El tejido óseo posee un espacio vascular propio constituido por capilares. Estos vasos sanguíneos junto con los osteocitos limitantes forman el espacio ocupado por el fluido extracelular sistémico del hueso. Pero, junto a ese fluido se halla otro que por un lado va a impregnar el mineral y las fibrillas de colágeno y, por otro, baña las lagunas ocupadas por los osteocitos y toda la red de conductos calcóforos que las comunica <sup>20</sup>.

El remodelado del hueso se lleva a cabo por grupos especializados de células que actúan de manera coordinada en el tiempo y el espacio y que constituyen las llamadas "unidades de remodelado". Se estima que en un momento dado existen unos dos millones de unidades de remodelado activas <sup>14</sup> (Figura 1).

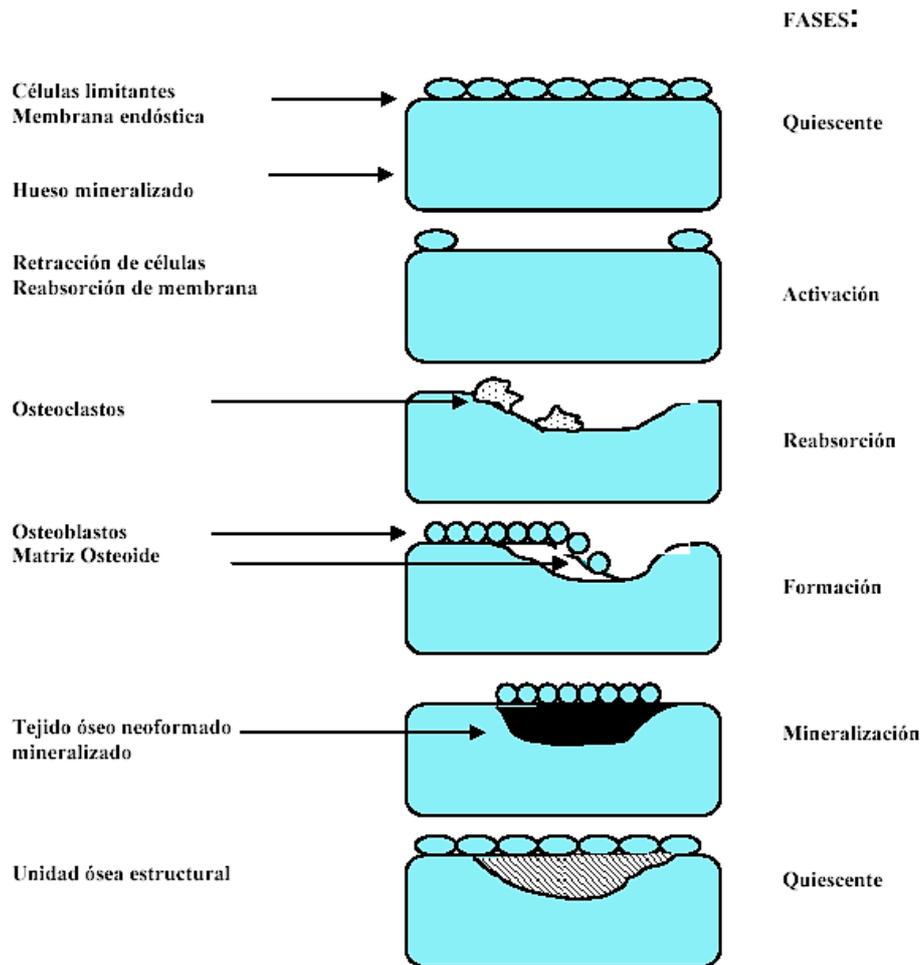


Figura 1. Fases del remodelado óseo <sup>69</sup>.

Las células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, pero dos de ellas, los osteoblastos y los osteoclastos, son las protagonistas principales del proceso. Se encuentran en el tejido óseo y ambas derivan de la médula ósea.

#### 3.1.1.1 *Osteoblastos*

Los osteoblastos son las células encargadas de formar hueso. Derivan de las células mesenquimatosas (células progenitoras multipotenciales del estroma medular). Estas células además también originan fibroblastos, condrocitos, adipocitos y células musculares, algunas de cuyas características fenotípicas son semejantes a las de los osteoblastos <sup>49</sup>.

El desarrollo de los osteoblastos está controlado por dos genes:

- a) CBF A1, codificador del factor de transcripción, este gen regula la expresión de proteínas específicas de los osteoblastos como son la osteopontina, osteocalcina, colágeno tipo I, sialoproteínas óseas y el *ligando del receptor-activador del factor nuclear- $\beta$  (L-RANK)*.
- b) *Ihh (Indian hedgehog)*, este gen es necesario para el desarrollo embrionario del hueso y la actividad de los osteoblastos <sup>20</sup>.

#### **Funciones:**

- Sintetizan prácticamente todas las proteínas que van a formar la matriz orgánica del hueso.
- Dirigen la organización de la matriz y su disposición de manera armónica entre fibrillas y fibras, que cuando se mineralicen darán lugar a un hueso con la resistencia apropiada, así como su elasticidad en relación con su peso.

- Regulan esa mineralización de la matriz del hueso, un proceso en el que son esenciales la fosfatasa alcalina y otras proteínas producidas por ellos.
- Controlan que tenga lugar la reparación del hueso cuando se da una fractura.
- Median sobre los efectos tanto de factores estimuladores de la reabsorción ósea como de hormonas.
- Controlan la reabsorción ósea que realizan los osteoclastos mediante un equilibrado sistema de citoquinas. En función de los mensajes que reciban pueden estimular o inhibir la reabsorción ósea de los osteoclastos.

Como se ha comentado anteriormente, las células progenitoras mesenquimáticas del estroma de la médula ósea pueden diferenciarse en osteoblastos o adipocitos. Se ha observado en varios estudios, que en la médula ósea de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, el aumento de la grasa ocurre a expensas de la osteogénesis, así como que defectos cualitativos y cuantitativos de las células progenitoras pueden resultar en la alteración en el número y función celular relacionados con la edad. En la osteoporosis las células mesenquimáticas tienen un mayor potencial de diferenciación adipogénico que las células normales

<sup>49</sup>.

#### *3.1.1.2 Osteoclastos*

Derivados de las células embriológicamente hematopoyéticas conocidas por: “unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos” sus siglas en inglés son GM-CFU vienen también a indicar que son precursores de esos grupos de células y llegan al hueso a través de la médula o del torrente sanguíneo.

Tanto los osteoclastos como sus precursores expresan en su superficie el receptor L-RANK que es producido por los osteoblastos de manera que por esta

vía junto con otras interleuquinas y citoquinas se diferencian y activan cuando es necesario <sup>20</sup>.

Están especializados en destruir hueso, fenómeno denominado “resorción ósea”.

Durante el desarrollo esquelético y durante toda la vida la función acoplada de ambos tipos celulares es responsable de la formación, mineralización y remodelado óseo.

### 3.1.2 Moléculas que intervienen en el remodelado óseo

Es evidente que el mantenimiento de la integridad del esqueleto requiere un acoplamiento adecuado entre osteoclastos y osteoblastos, cuya actuación debe ser coordinada, de manera que se activen en el mismo lugar y en una secuencia temporal correcta y, además, que lo hagan con eficiencia similar, es decir que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos sea similar a la formada posteriormente por los osteoblastos. De lo contrario, evidentemente la masa ósea no se mantendría estable.

Los mecanismos responsables de dicho acoplamiento no han sido totalmente aclarados. No obstante, se han identificado diversas moléculas que presumiblemente participan en el proceso y que representan interacciones complejas entre las líneas de la serie osteoblástica y los osteoclastos <sup>14</sup>.

La activación de los osteoclastos se encuentra mediada por los osteoblastos, y las moléculas que modifican la resorción ósea interactúan con receptores de los osteoblastos, produciendo y liberando el ligando del receptor activador del factor K nuclear (RANKL) un ligando de la superfamilia de factores de necrosis tumoral

(TNF) asociado a la membrana de los osteoblastos, mediador paracrino de la activación de osteoclastos.

Si hay suficiente contacto célula-célula, el RANKL se une al RANK (receptor activador del factor nuclear K), receptor específico localizado en la membrana de los precursores de osteoclastos. Esta unión activa una cascada de eventos intracelulares que estimulan la actividad y diferenciación, y reducen la apoptosis de los osteoclastos, los que actúan sobre el hueso libre subyacente iniciando la resorción ósea <sup>19</sup>.

Los osteoblastos producen una proteína soluble, la osteoprotegerina (OPG), de la superfamilia de los TNF, que inhibe el desarrollo de los osteoclastos. Actúa en el medio intercelular como receptor señuelo que se une al RANKL e impide su unión al receptor RANK, evitando así la transformación de las células precursoras en osteoclastos, la activación de los osteoclastos maduros e induciendo la apoptosis de los osteoclastos <sup>36</sup>. La secuencia de eventos a la que se hace referencia, denominada sistema RANK/ RANKL/OPG, regula la resorción ósea. Dependiendo de quién predomine el proceso de resorción estará aumentado o inhibido. Así, si predomina el RANKL prevalece una resorción ósea aumentada, mientras que si predomina la OPG la resorción ósea se inhibe de acuerdo con el predominio relativo de OPG.

Durante la resorción se producen erosiones en las espículas del hueso esponjoso y aumenta la porosidad del hueso cortical. Cuando el proceso se repite varias veces en el mismo sitio del esqueleto, se pierde la armazón de las espículas y se dificulta la formación ósea acoplada <sup>39</sup>. Además, como la formación requiere más tiempo que la resorción ósea, si el recambio óseo se acelera, queda comprometida la mineralización del hueso y entonces aumenta su fragilidad.

Son muchas las moléculas que intervienen en la regulación de los niveles de RANKL y OPG. Estas moléculas se pueden clasificar en cuatro grupos principales:

♣ Hormonas

- Vitamina D3: aumentan RANKL y aumentan OPG.
- Paratiroidea (PTH): incrementa RANKL y disminuye OPG.
- Estradiol: sin cambios RANKL y aumenta OPG.
- Serotonina: se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella. Nuestros conocimientos de los efectos de la serotonina sobre el hueso se encuentran aún en una fase muy preliminar <sup>38</sup>.

♣ Citoquinas

- Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ): incrementa RANKL e incrementa OPG.
- Interleucina 1 (IL-1): incrementa RANKL e incrementa OPG.
- Interleucina 6 (IL-6): incrementa RANKL y no se ha determinado en OPG.

♣ Factores de crecimiento

- Factor de crecimiento tumoral (TGF- $\alpha$ ): disminuye RANKL e incrementa OPG.
- Proteína morfogenética ósea (BMP-2): no determinado el RANKL e incrementa OPG.

♣ Otras moléculas

- Prostaglandinas: incrementa RANKL y disminuye OPG
- Glucocorticoides (GC): incrementa RANKL y disminuye OPG

Los medicamentos implicados en la remodelación ósea, actúan de distinta forma. Por ejemplo los las hormonas y citocinas implicadas en regular la resorción

ósea, con excepción de la calcitonina, actúan sobre los receptores de los osteoblastos. Los estrógenos muestran efectos directos e indirectos sobre el sistema RANKL -RANK, ya que directamente aumentan los niveles de OPG, e indirectamente suprimen la síntesis de mediadores y aumentan la apoptosis de los osteoclastos. Aunque el papel regulador de las citocinas en la resorción ósea es controvertido, se considera que ayudan a que interactúen las células de la médula ósea y de la línea osteoblástica <sup>39</sup>. Los bifosfonatos en cambio tienen un mecanismo de acción más complejo.

En el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo en el que asientan diversas estirpes celulares esenciales tanto para la hematopoyesis como para la fisiología ósea. Así, en él se encuentran células progenitoras (*stem cells*), adipocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales, linfocitos y células puramente óseas, como osteoblastos y osteoclastos y sus células precursoras, que prestan su apoyo al proceso de remodelado.

En la osteoporosis se produce una disfunción de las unidades de remodelado óseo que a su vez se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo” <sup>70</sup>.

### 3.1.3 Procesos que aceleran el proceso de osteoporosis

#### 3.1.3.1. Balance negativo

En el adulto joven existe un balance óseo “cero” ya que la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos.

Sin embargo, alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de “balance negativo”, y su consecuencia es la disminución de la cantidad total de la misma<sup>18</sup>. Esta disminución va a depender de: la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo y de la edad de la persona.

Dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos. Por lo tanto el balance negativo es una condición que desarrolla la osteoporosis.

Ese balance negativo que se desarrolla con la edad y que provoca la disminución de la formación ósea, está sobretodo relacionado con una disminución en el número de osteoblastos. Esta disminución de osteoblastos puede suceder porque disminuyan en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células en el envejecimiento. Tanto sus precursores, su diferenciación y/o su supervivencia.

En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad de los osteoclastos. Este se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse.

### 3.1.3.2 Aumento del recambio óseo

El aumento en la actividad de los osteoclastos, va a dar lugar a que haya un mayor número de unidades de remodelación ósea. Este hecho supone un aumento del recambio óseo, debido a que está aumentado el número de puntos del esqueleto en los que se pierda masa ósea <sup>49</sup>.

De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio.

Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como “osteoporosis de recambio alto”. El ejemplo más típico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada “osteoporosis postmenopáusica” <sup>50</sup>.

En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis, aunque menos frecuentes, en las que el recambio no está aumentado, como por ejemplo la osteoporosis idiopática del varón.

## 3.1.4 Tipos de osteoporosis

### 3.1.4.1 Osteoporosis primaria

La forma primaria a su vez se divide en idiopática e involutiva:

- **Osteoporosis idiopática**, ocurre en niños (osteoporosis juvenil) y en el adulto joven. La más importante es la osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) que es

una enfermedad ósea metabólica de niños y adolescentes, infrecuente y de etiopatogenia desconocida. Su diagnóstico se realiza cuando se descartan otras causas de osteoporosis secundarias. En los adultos jóvenes puede observarse hasta en un 50% y se considera que esta patología tiene una incidencia similar en ambos sexos <sup>51</sup>.

Se caracteriza por osteopenia y fracturas múltiples que afectan principalmente a las vértebras. La sintomatología se caracteriza por dolor de espalda, dolor y dificultad de marcha y deformidad de intensidad variable. Se trata de una patología que es autolimitada en la mayoría de los pacientes, con recuperación después de un tiempo variable, generalmente de 2 a 4 años. En algunos pacientes produce graves secuelas por las fracturas producidas durante la enfermedad <sup>50</sup>.

Este tipo de osteoporosis idiopática ha sido frecuentemente diagnosticada en hombres por debajo de los 60 años, por encima de otra causa más frecuente en hombres como es la osteoporosis secundaria <sup>52</sup>.

- **Osteoporosis involutiva**, es parcialmente "idiopática", ya que no siempre es obvio por qué algunas, y no otras desarrollan osteoporosis; además los mecanismos por los cuales el envejecimiento produce pérdida de hueso no son completamente entendidos <sup>15</sup>. Afecta tanto a varones como a mujeres, y está más relacionada con el envejecimiento <sup>54</sup>.

Este tipo de osteoporosis se divide en:

- ♣ **Tipo I o posmenopáusica** la cual afecta fundamentalmente mujeres con edades comprendidas entre 51 y 75 años de edad y se caracteriza por una pérdida rápida de hueso (osteoporosis acelerada o de alto recambio). Es la más frecuente y la más estudiada.

- ♣ **Tipo II o senil** (en mayores de 75 años, caracterizada por pérdida de hueso trabecular y cortical, pero de forma no acelerada). Relacionada con la edad tanto en hombres como mujeres. Varios factores la explican entre los que se encuentran el aumento de resorción ósea, disminución de la producción de vitamina D a nivel del riñón y disminución de la absorción intestinal del calcio <sup>12,15</sup>.

#### *3.1.4.2 Osteoporosis secundaria*

Supone menos del 5% de todos los casos de osteoporosis. La osteoporosis secundaria es aquella que es causada como consecuencia de una enfermedad o por la toma de medicamentos como se pueden observar en las siguientes tablas 1, 2 y 3.

En hombres, la prevalencia de causas de osteoporosis secundaria es del 64% siendo las más frecuentes el uso de glucocorticoides, el consumo excesivo de alcohol y el hipogonadismo.

En general el exceso de glucocorticoides exógenos es la causa más común de osteoporosis secundaria. La osteoporosis secundaria asociada al tratamiento con glucocorticoides tiene una incidencia muy elevada y es grave. La incidencia está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. Los glucocorticoides producen disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, junto con una disminución de la actividad osteoblástica y exceso de acción osteoclástica, con el consiguiente efecto pernicioso para el hueso <sup>52,101,102,103</sup>.

- Enfermedades que cursan o contribuyen al desarrollo de la osteoporosis

**Tabla 1.** Enfermedades que cursan o contribuyen a la osteoporosis <sup>88</sup>

Enfermedades que cursan o contribuyen al desarrollo de la osteoporosis <sup>88</sup>		
Enfermedades gastrointestinales	Desórdenes hematológicos	Enfermedades autoinmunes y reumáticas
Gastrectomía	Hemofilias	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad inflamatoria intestinal	Leucemias y linfomas	Artritis reumatoide
Malabsorción	Talasemia	Espondilitis anquilosante
Enfermedad celíaca	Anemia falciforme	Escoliosis idiopática
Cirrosis biliar primaria	Mastocitosis sistémica	Esclerosis múltiple
	Mieloma múltiple	Sarcoidosis

**Tabla 2.** Enfermedades que cursan o contribuyen a la osteoporosis <sup>88</sup>.

<b>Enfermedades que cursan o contribuyen al desarrollo de la osteoporosis <sup>88</sup></b>			
Desórdenes genéticos	Misceláneas	Estados de hipogonadismo	Desórdenes endocrinos
Fibrosis quística	Alcoholismo	Insensibilidad a los andrógenos	Acromegalia
Ehlers-Danlos	Tabaquismo	Anorexia nerviosa	Insuficiencia adrenal
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	Enfermedad ósea postransplante	Amenorrea de la atleta	Síndrome de Cushing
Enfermedad de Gaucher	Depresión	Hiperprolactinemia	Diabetes mellitus tipo I
Hemocromatosis	Amiloidosis	Panhipopituitarismo	Hiperparatiroidismo
Homocistinuria	Enfisema	Falla ovárica prematura	Tirotoxicosis
Hipofosfatasia	Falla cardíaca congestiva	Síndrome de Turner	Acidosis metabólica crónica
Hipercalciuria idiopática	Inmovilización	Síndrome de Klinefelter	
Síndrome de Morfón	Distrofia muscular		
Osteogénesis imperfecta			
Porfiria			

- Medicamentos asociados con osteoporosis

**Tabla 3.** Medicamentos asociados con osteoporosis <sup>15</sup>.

Medicamentos asociados con osteoporosis <sup>15</sup>
Anticoagulantes
Anticonvulsiantes
Ciclosporina y tacrolimus
Quimioterapia con citotóxicos
Glucocorticoides
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
Metotrexato
Litio
Tiroxina
Nutrición parenteral

### 3.1.5 Síntomas y signos característicos de la osteoporosis

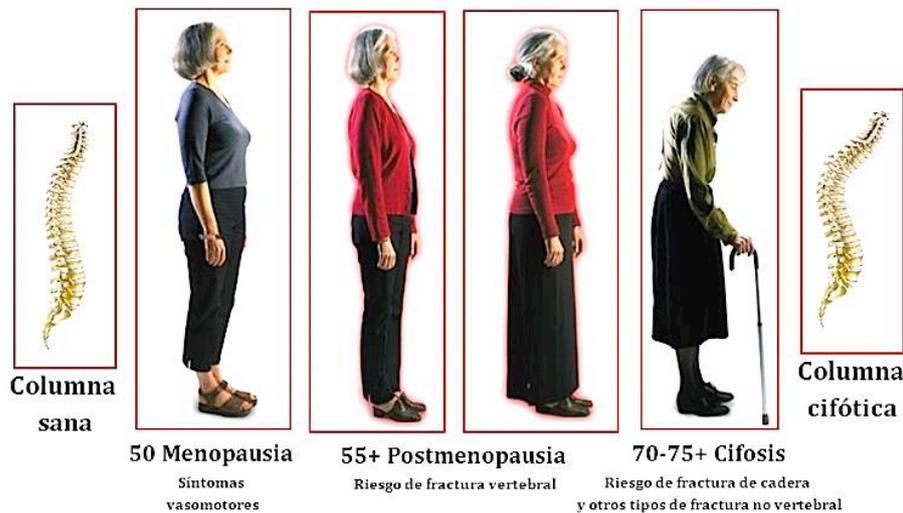
La osteoporosis no sigue unos patrones clínicos preestablecidos manifestándose durante su curso de diversas formas. Las personas con osteoporosis no complicada pueden permanecer asintomáticas hasta que aparece la fractura <sup>103</sup>.

Si bien la osteoporosis presenta una sintomatología general, también se manifiesta con signos y síntomas tan específicos como:

- **Dolor:** secundario a las fracturas osteoporóticas, que pueden producirse en cualquier hueso, y cuya clínica depende de la localización. Las fracturas

vertebrales pueden producirse por aplastamiento con traumatismos mínimos (al agacharse o tras un estornudo o un golpe de tos) o de modo espontáneo, por lo general en las vértebras sometidas a mayor carga y tensión.

- **Deformidades:** las fracturas vertebrales múltiples por compresión pueden producir aumento de la cifosis torácica y de la lordosis cervical, lo que en la mujer se denomina "*joroba de la viuda*", como podemos observar en la figura 2. Las últimas costillas pueden llegar a contactar con la cresta ilíaca provocando relajación del diafragma, lo que es causa de manifestaciones digestivas (hernia de hiato, meteorismo) y respiratorias (disnea). Además, se producen alteraciones del panículo adiposo y la presencia de pliegues cutáneos en la espalda, región púbica y ombligo. Asimismo, la hipercifosis provoca dolor cervical, ya que la paciente intenta mantener la cabeza erguida por medio de una hiperextensión cervical <sup>7</sup>.



**Figura 2.** Evolución de la osteoporosis <sup>11</sup>.

El aumento de la cifosis dorsal también se produce en el varón osteoporótico, lo que ocasiona una caída de hombros, hiperlordosis lumbar y cervical compensatorias y un hábito postural característico.

- **Pérdida de la talla:** las fracturas vertebrales y la hipercifosis pueden dar lugar, en algunos casos, a una reducción de la talla de 10-20cm.

El dolor, los cambios en la estática de la columna y el miedo a sufrir nuevas fracturas limitan la actividad de los pacientes, que se sienten incapacitados para realizar una vida normal y con baja autoestima, lo que repercute negativamente en su calidad de vida.

Las zonas que más frecuentemente se ven afectadas por fracturas osteoporóticas son: cadera, cuerpos vertebrales y tercio distal del radio (fractura de Colles, causada por una caída con la mano extendida). Aunque también, con menor incidencia, podemos encontrar fracturas en las costillas, tercio proximal del húmero, pelvis, tobillos, y metatarsianos <sup>56</sup>.

Un dato a tener en cuenta es que los pacientes que presenten una o más fracturas vertebrales tienen aumentado de forma significativa el riesgo relativo a sufrir una nueva fractura vertebral, e incluso otras fracturas osteoporóticas, incluida la de cadera.

### 3.1.6 Diagnóstico de la osteoporosis

#### 3.1.6.1 Análisis clínicos

La analítica general de sangre y orina nos proporcionará información sobre el estado de salud general y sobre la existencia de elementos causantes de osteoporosis secundaria (hipercalcemia, hiperparatiroidismo...). Así mismo es

importante para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que simulan osteoporosis o que justifican el dolor del paciente.

Los marcadores son herramientas realmente útiles para identificar enfermedades óseas metabólicas, ya que nos proporcionan información que no se consigue directamente con una medición de la densidad ósea o con una histomorfometría ósea. Por ejemplo, nos permiten diferenciar un alto índice de recambio óseo de uno que sea bajo. De manera que se les podría aplicar de manera preventiva un tratamiento antirresortivo, para así evitar en un futuro una pérdida de hueso <sup>85</sup>.

#### Marcadores biológicos del metabolismo mineral:

Comprende las siguientes determinaciones: calcemia, fosfatemia, creatinemia, magnesemia, reabsorción tubular de fósforo, calciuria, creatininuria, magnesuria, PTH sérica, 25-hidroxivitamina D sérica <sup>44</sup>.

Por ejemplo la calciuria de 24 horas junto con la encuesta dietética nos servirá para conocer el balance de calcio. Una calciuria baja con una dieta adecuada en calcio nos estará indicando una malabsorción de este o déficit de vitamina D.

#### Marcadores biológicos del remodelado óseo:

Indica la dinámica del recambio óseo:

- Como marcador de la formación ósea se puede solicitar la fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea, la osteocalcina y el propéptido amino terminal del colágeno tipo 1 <sup>48</sup>.

La fosfatasa alcalina total que en ausencia de hepatopatías o enfermedad intestinal se correlaciona muy bien con la fosfatasa alcalina ósea

específica y la fosfatasa ácido tartrato resistente, nos sirven de orientación respecto a la actividad metabólica ósea. Cuando sus valores están altos sugieren una alta remodelación ósea, si bien, aunque su actividad diagnóstica es limitada pueden servir para observar cómo evoluciona la enfermedad al instaurarse una terapia antirreabsortiva <sup>71</sup>.

- Como marcador de resorción ósea, la desoxipiridinolina urinaria o los telopéptidos del colágeno tipo 1 <sup>44</sup>.

#### 3.1.6.2 Técnicas de radiodiagnóstico

##### • Radiografía

La utilidad práctica de la radiología simple es la identificación de fracturas vertebrales. El estudio radiológico de la columna vertebral dorsal y lumbar en bipedestación trata de valorar el estado del raquis y de documentar la presencia de fractura osteoporótica, que con frecuencia son asintomáticas, y suponen un importante marcador de nuevas fracturas. Además contribuye a evidenciar otras causas de dolor de espalda (artrosis, escoliosis...). Así como de la severidad de la osteoporosis <sup>60</sup>.

##### • Gammagrafía

La gammagrafía ósea tan solo será útil en los casos en que se precise descartar metástasis <sup>46</sup>.

##### • Densitometría

Hoy en día el diagnóstico de la osteoporosis se fundamenta principalmente en la evaluación de la masa ósea mediante densitometría ósea (DEXA). Aunque la osteoporosis es más que un valor de densitometría ósea, esta evaluación permite

cuantificar el tejido óseo con la finalidad de poder utilizarlo como criterio de diagnóstico; es como un valor predictivo objetivo sobre el riesgo de fractura; como mejor método para determinar la velocidad de la pérdida ósea y como punto de referencia para en el control evolutivo de la enfermedad <sup>10</sup>.

Clasificación de los valores de Densidad Mineral Ósea, según el Comité de Expertos de la OMS:

- **Normal:** DMO >- 1DE *t-score*.
- **Osteopenia:** DMO entre -1 DE y -2.5DE *t-score*.
- **Osteoporosis:** DMO <-2.5 DE *t-score*.
- **Osteoporosis establecida:** DMO <-2.5 DE *t-score* + fractura por fragilidad.

Se ha tenido en cuenta para esta clasificación el T- score o valor T, que es el número de desviaciones estándar por arriba o por debajo de la DMO media (densidad mineral ósea) de la población normal joven del mismo sexo. En cambio, en el caso de mujeres premenopáusicas, en hombres menores de 50 años de edad, y en niños se tendrá en cuenta el Z-score (en relación a sujetos normales de la misma edad y sexo). Normal se considerará hasta -2.0 <sup>44</sup>.

Hasta la fecha, esta clasificación se considera universalmente aceptada como criterio de diagnóstico. Su sensibilidad y especificidad son cercanas al 90 % y podría ser capaz de incrementar la detección de pacientes que no se clasificarían como osteoporóticos. Sin embargo existen limitaciones en esta prueba de imagen sobretudo en presencia de osteomalacia, osteoartrosis y osteoartritis <sup>59</sup>.

Además de que sólo es adecuada para mujeres postmenopáusicas de raza blanca, o que su aplicación principal es en columna vertebral y cadera, y que pueden existir interferencias en la medición por patología degenerativa o calcificaciones paravertebrales <sup>58</sup>. Es importante resaltar el riesgo de fractura que existirá según el grado de osteoporosis obtenido mediante la densitometría <sup>65</sup>:

- Valor normal- Riesgo de fractura es normal

- Valor osteopenia- Riesgo de fractura es doble de lo normal
  - Valor osteoporosis- Riesgo de fractura es cuádruple de lo normal
  - Valor osteoporosis establecida- Riesgo de fractura por cada Desviación estándar disminuida, se multiplica por 1,5-2 el riesgo
  - Valor osteoporosis severa- Riesgo es similar al de la osteoporosis establecida.
- (65).

### 3.1.7 Factores de riesgo asociados a la osteoporosis

#### 3.1.7.1 No modificables

- Genética

Se ha sugerido que existe un gen para la osteoporosis asociado con el gen receptor de la vitamina D que determina un papel del gen del receptor de la vitamina D en la modulación de los efectos genéticos sobre la masa ósea, pero eso ha suscitado numerosas controversias que no han quedado totalmente aclaradas.

Los estudios sí que han mostrado que existe un componente genético importante en la determinación de la densidad y la masa ósea. Y ese factor genético se ha visto que es más fácil medirlo en mujeres premenopáusicas (madres e hijas jóvenes) que en mujeres posmenopáusicas <sup>57</sup>.

También está el gen del colágeno tipo I, el receptor de estrógenos, citoquinas y factores de crecimiento, etc. Son ya varias las causas genéticas de osteoporosis, incluso se ha estimado que la importancia de los factores genéticos en la determinación de la masa ósea es de alrededor un 50% <sup>57</sup>.

Se ha visto por ejemplo que el 50% de las hijas de mujeres con osteoporosis

posmenopáusica presentaban una disminución de la masa ósea <sup>101</sup>.

- Raza

Caucásica y asiática sufre mayor riesgo que la negra y polinésica <sup>88</sup>.

- Sexo

Se ha visto que es mayor en mujeres que en hombres <sup>88</sup>.

- Antecedentes de fracturas

Tanto personales como de parientes en primer grado, se ha visto que causa mayor riesgo <sup>88</sup>.

- Edad

Cada década aumenta el riesgo entre 1,4 y 1,8 veces. Es otra causa clara de pérdida de densidad ósea, no solo por esa caída de nivel de hormonas sino que a nivel histológico se observa una disminución en el espesor medio de la pared ósea, pero la resorción ósea permanece alta con el envejecimiento <sup>53</sup>.

Además el riesgo de sufrir fractura a partir de los 65 años, por cada periodo de cinco años aumenta un 20-40 % <sup>78</sup>.

### 3.1.7.2 Modificables

- Ambientales

- ♣ Nutricionales

- Ingesta deficiente de calcio durante toda la vida.
- Déficit de vitamina D por problemas nutricionales, de mala absorción o de baja exposición al sol.
- Ingesta excesiva de proteínas en dietas no equilibradas, ingesta excesiva de fosfatos o la ingesta exagerada de sal incrementa la pérdida urinaria de calcio por lo que ambos nutrientes se pueden considerar factores de riesgo para la osteoporosis <sup>5</sup>.
- Disminución en la ingesta de calcio, no por un aumento de los requerimientos, sino principalmente debido a un aumento en el calcio urinario.
- Delgadez, hay que tener en cuenta el adelgazamiento extremo, que se considera cuando el IMC es inferior o igual a 20, el sujeto es delgado y tiene un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis <sup>44</sup>.

- ♣ Ejercicio

- sedentarismo
- ejercicio anaeróbico
- carga mecánica excesiva

Esos tres factores son causa directa de riesgo de sufrir osteoporosis. Sin embargo, el **ejercicio** está relacionado positivamente con el cambio de la densidad ósea con el tiempo tanto en mujeres, hombres, como en ancianos <sup>6</sup>.

Como la principal fuente que genera cargas en el esqueleto es la contracción muscular, es lógico pensar que aquellos ejercicios de resistencia como pueden ser

levantar pesas, sean un estímulo mucho más eficaz para aumentar la masa ósea que los ejercicios repetitivos de resistencia, como los de una carrera <sup>80</sup>.

A su vez, los ejercicios que implican soportar el peso corporal, como andar y subir escaleras, aumentan la densidad ósea. Sin embargo, los ejercicios como la natación, en los que no se soporta el propio peso, no parecen aumentar la densidad.

#### ♣ Tratamiento fármacos crónico

- *Anticonvulsiantes*, el principal factor de riesgo del uso de estos medicamentos es la alteración de la vitamina D. Tanto la fenitoina como el fenobarbital y la carbamazepina producen una disminución de los niveles de vitamina D, lo que se traduce en una disminución de la absorción intestinal de calcio, predisponiendo a fracturas <sup>21</sup>.
- *Glucocorticoides*, tienen efectos directos sobre las células que participan en la remodelación ósea y sobre el metabolismo del calcio, los esteroides sexuales y los factores de crecimiento.

En la **remodelación ósea** inhiben la formación de los osteoblastos y aumentan la apoptosis de estas células; por otra parte, aumentan la formación y actividad de los osteoclastos; afectando sobretodo a la columna vertebral, además de la atrofia muscular y el compromiso neuromuscular que favorece las caídas <sup>21</sup>.

En el **metabolismo del calcio** inducen una serie de alteraciones que conducen a un mayor riesgo de osteoporosis, mediante acciones directas sobre el hueso o indirectas sobre el metabolismo óseo.

La **pérdida de masa ósea** secundaria al uso de glucocorticoides depende de la densidad basal del paciente y de la dosis, tipo y duración de la terapia corticoidal. El uso prolongado de glucocorticoides induce disminución de la masa ósea, en especial del hueso trabecular a nivel de la columna, debido a su mayor recambio óseo. Esta pérdida es rápida al comienzo, en la columna vertebral; en el cuello femoral, la pérdida es más lenta <sup>25</sup>.

- *ACTH*, desde hace ya bastantes años, algunos autores han descrito que los pacientes con insuficiencia suprarrenal que utilizaban una dosis de sustitución presentaban una disminución de la densidad mineral ósea comparados con los pacientes que no sufrían la insuficiencia suprarrenal, principalmente en mujeres postmenopáusicas sobretodo en columna y cadera <sup>23</sup>.
- *Tiroxina sobredosificada*, estimula la reabsorción ósea ya que aumenta el número y función de los osteoclastos <sup>69</sup>.
- *Litio*, los pacientes que son tratados con litio desarrollan hipercalcemia con hallazgos sugestivos de hiperparatiroidismo. Encontrándose normalmente en la densitometría una osteopenia leve en esa disfunción paratiroidea que ha sido inducida por litio <sup>72</sup>.
- *Diuréticos de asa* (por ejemplo: furosemida); favorecen la excreción renal de sodio, cloro y agua y esa diuresis provoca un aumento de la excreción de potasio, hidrogeno, calcio y magnesio. Ese aumento de la eliminación de calcio por la orina, supone un factor de riesgo de sufrir osteoporosis, junto con la disminución de la tensión arterial que en general provocan los diuréticos, por otro lado aumentan el riesgo de sufrir caídas y por tanto fracturas en las personas mayores <sup>9</sup>.

En cambio, los **diuréticos tiazídicos**, provocan el efecto contrario, disminuyen el calcio urinario aumentando la reabsorción de calcio a nivel tubular

distal, lo que hace que las mujeres posmenopáusicas que lo toman tengan menos riesgo de fracturas.

- *Sedantes*, sobretodo los hipnóticos de larga duración son considerados factor de riesgo de sufrir fractura de cadera <sup>77</sup>. Las benzodiacepinas, son de los fármacos con mayor número de consumidoras regulares en la actualidad <sup>81</sup>.
- *Quimioterapia*, entre los quimioterápicos cabe destacar los que causan una reducción de la concentración de estrógenos, como son los inhibidores de la aromatasa (al bloquear la enzima aromatasa que convierte el andrógeno en pequeñas concentraciones de estrógeno en el cuerpo). Por una lado han demostrado una gran eficacia en el tratamiento del carcinoma de mama, sin embargo son perjudiciales para el mantenimiento de la integridad del esqueleto, asociándose a un aumento significativo de la resorción ósea y en algún caso a un incremento de la incidencia de fracturas <sup>34</sup>.

Las células óseas presentan receptores de estrógenos, y el déficit de estrógenos origina un desequilibrio del remodelado óseo predominando la resorción ósea. Esos cambios que se pueden producir sobre el hueso, son debidos a que los estrógenos intervienen en la regulación de numerosas citoquinas y de factores relacionados con las citoquinas que participan en la diferenciación de los progenitores de los osteoclastos y su supervivencia, como son la interleukina-1, la inter- leukina-6, el factor de necrosis tumoral y la osteoprotegerina <sup>28</sup>.

Los estrógenos actúan, por tanto, de forma directa e indirecta, impidiendo la resorción ósea. La pérdida del efecto de los estrógenos como consecuencia del uso de quimioterápicos se traduce en un incremento en la formación y supervivencia de los osteoclastos. Ante esta disminución de estrógenos se produce un incremento de la formación ósea para intentar compensar la situación, pero que resulta insuficiente probablemente porque también se pierde el estímulo que los estrógenos provocan sobre determinados factores de crecimiento importantes para la formación ósea como son TGF (factor de

crecimiento transformante) y el IGF-1 (factor crecimiento insulínico) <sup>41</sup>.

- *Tamoxifeno*, es un estrógeno sintético con propiedades que lo hacen ser agonista y antagonista de los estrógenos. Bloquea la acción del estrógeno en las células de las mamas, pero activa la acción del estrógeno en las células de los huesos. Así que su acción como agente coadyuvante evita la recurrencia del cáncer de la mama y la muerte, con toda certeza en mujeres posmenopáusicas y probablemente también en las premenopáusicas <sup>27</sup>.

Sin olvidarnos que es un agente inhibidor de la resorción ósea similar a los estrógenos y, por lo tanto, al cabo del tiempo podrá asociarse con una menor frecuencia de fracturas.

- *Antiandrogénos*, en cuanto a los quimioterápicos para la deprivación androgénica en el cáncer de próstata, los agonistas GnRH (goserelina, triptorelina, leuprolida) utilizados en el carcinoma de próstata avanzado inducen una pérdida de masa ósea y un aumento de la incidencia de fracturas. Ambos efectos están en relación con el tiempo de tratamiento y con las dosis de agonistas GnRH administrados. El porcentaje de pérdida de masa ósea anual oscila entre un 0,6 y un 4,5%, y en los primeros 6-12 meses del inicio del tratamiento este porcentaje de pérdida de masa ósea es aún mayor (4-10%)<sup>29</sup>.

La terapia de deprivación androgénica disminuye los niveles de esteroides sexuales masculinos o anula sus efectos a nivel de los órganos diana como el hueso, teniendo un efecto comparable al hipogonadismo. Esto produce una pérdida acelerada de la densidad mineral ósea con el consecuente aumento del riesgo de fracturas <sup>35</sup>. El hipogonadismo es una causa frecuente de osteoporosis, ya que representa entorno a un 10% de las causas de osteoporosis en hombres <sup>9</sup>.

En cuanto a los andrógenos y su importancia en las mujeres posmenopáusicas surge debido a su función como los precursores de los estrógenos y, probablemente, de sus propios efectos sobre los huesos. La

producción de andrógenos suprarrenales empieza a disminuir alrededor de los cincuenta años y los efectos de la adrenopausa se combinan con los efectos de la menopausia.

- *Antiácidos con fosfato o aluminio*, su alta ingesta favorece un ligero aumento en la pérdida urinaria de calcio.
- *Inhibidores de la bomba de protones*, aunque por su mecanismo de acción parecen interaccionar con la homeostasis del calcio, no se han encontrado datos significativos para demostrarlo, aunque si conviene en pacientes de edad avanzada, que requieren tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a largo plazo y con dosis elevadas, podría ser también prudente incrementar la cantidad total de calcio que recibe el organismo, preferentemente con la ingesta diaria o mediante suplementos de calcio <sup>79</sup>.
- *Heparina o warfarina*, administradas de manera prolongada pueden causar osteoporosis con fracturas espontáneas. In vitro se observó que la heparina aumenta la resorción ósea y disminuye la formación ósea.

La warfarina no está directamente relacionada con la patología ósea, pero produce una disminución de la síntesis de vitamina K, la cual se requiere para la carboxilación de la proteína ósea gla, un proceso que parece disminuir con la edad y que es reducido por la warfarina al actuar disminuyendo la síntesis de vitamina K.

#### ♣ Traumatismo

Condiciones físicas o ambientales favorecedoras de caídas.

### ♣ Tabaquismo

Es un factor de riesgo en mujeres jóvenes y mayores. Se desconoce el mecanismo de acción, pero se cree que produce inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan a los estrógenos y de esa forma disminuyen los efectos protectores de los estrógenos orales sobre el hueso. También hay evidencias de que el tabaco disminuye la absorción de calcio. Además, esta población suele ser más delgada y tener menor actividad física, motivos que influyen negativamente sobre la masa ósea <sup>88</sup>.

### ♣ Cafeína

Con la ingesta de 4 o más tazas de café al día se asocia como factor de riesgo de sufrir osteoporosis <sup>55</sup>. Existe una relación inversa entre la **ingesta de cafeína** y la densidad ósea que se ha atribuido a la acción calciurética de la cafeína.

### ♣ Alcohol

El **abuso de alcohol** se reconoció en 1965 como causa de osteoporosis y en la actualidad es la principal causa de osteoporosis en hombres adultos. La histomorfometría demostró una disminución en la formación ósea. Lo cual implica un efecto tóxico del alcohol sobre los huesos. El consumo crónico de alcohol tiene un efecto directo sobre la actividad del osteoblasto provocando su disminución y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fósforo y magnesio; altera el metabolismo de la vitamina D, provoca alteraciones endocrinas y nutricionales. Todo ello conduce a que el paciente sufra osteoporosis y junto con una mayor frecuencia de caídas, condiciona un incremento de riesgo de fracturas <sup>58</sup>.

### ♣ Peso

Es el responsable de un 15% a un 30% de las variaciones de la densidad mineral ósea (DMO) a cualquier edad y en cualquier región ósea medida <sup>7</sup>.

Un ICM por debajo de 19-20 kg/m<sup>2</sup>, es un factor de riesgo de sufrir una fractura de cadera <sup>53</sup>.

### • Factores endocrinos

- *Menarquía tardía, como a los quince años o mayor y las alteraciones del ciclo menstrual* son condiciones que se asocian con una baja masa ósea, como también ocurre con la agenesia ovárica, en tanto que la menarca temprana produce el efecto contrario.

- *Amenorrea de más de un año*, la deficiencia de estrógenos y las alteraciones consiguientes en el ciclo menstrual, también se producen frecuentemente durante la adolescencia y pueden provocar osteopenia y, algunas veces, osteoporosis <sup>74,172</sup>.

- *Menopausia antes de los 45 años, quirúrgica o no quirúrgica*. Después de la menopausia comienza una rápida caída de la masa ósea. La tasa de pérdida ósea es alta durante los primeros años postmenopáusicos y más tarde tiende a disminuir <sup>73</sup>.

- *Mujer estéril por causa hormonal*, el déficit de estrógenos como ya hemos ido viendo disminuye la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de fractura.

- *No lactancia o lactancia superior a 6 meses*, hay una discordancia entre los diferentes estudios, ya que existen casos de osteoporosis durante el embarazo y

lactancia, así como resultados de estudios que avalan el efecto protector sobre la osteoporosis durante la lactancia <sup>75</sup>.

- *Hipogonadismo femenino*, el descenso de estrógenos en la mujer aumenta el riesgo de baja masa ósea y de fracturas por fragilidad <sup>29</sup>.

En cuanto a las mujeres posmenopáusicas, la importancia de los andrógenos surge debido a su función como los precursores de los estrógenos y, probablemente, de sus propios efectos sobre los huesos. La producción de andrógenos suprarrenales comienza a declinar alrededor de los 50 años y los efectos de la adrenopausa se combinan con los efectos de la menopausia.

- *Hipogonadismo masculino*, en estudios realizados en pacientes con síndrome de Klinefelter adultos se observa una reducción de la densidad mineral ósea en un 25-48% al compararlo con varones adultos sanos y un 6-15% presenta osteoporosis. Este riesgo es mayor cuanto el hipogonadismo se inicia a edades tempranas <sup>30</sup>. Esta enfermedad va a suponer casi un 10% de las causas de osteoporosis secundaria en hombres <sup>9</sup>.

- *Déficit de estrógenos antes de la menopausia*, ya sea por anovulación por anorexia nerviosa, ejercicio excesivo, estrés mental, etc. Es el factor de riesgo más importante para la osteoporosis, al menos en los países occidentales. El déficit estrogénico tiene un efecto indirecto en el hueso ya que reduce la absorción intestinal de calcio, que demostró que estaba reducida en mujeres con osteoporosis, sin olvidar que la reabsorción de calcio a nivel renal también se ve reducida, como ocurre en la menopausia y en mujeres con osteoporosis.

- *Hipercortisolismo o Sd de Cushing*, su asociación con la osteoporosis ya fue descrita hace 50 años, y desde entonces se ha comprobado esta patología en las diferentes formas de hiperadrenocorticismos, incluido el uso exógeno de corticoides <sup>22</sup>.

- *Hiperparatiroidismo*, con la densitometría usualmente se encuentra osteoporosis o incluso osteítis fibrosa quística en pacientes con hiperparatiroidismo primario <sup>70</sup>.

- *Hipertiroidismo*, fue descrita por Albright, debido a que las hormonas tiroideas actúan directamente sobre el hueso aumentando la resorción ósea. El hipertiroidismo produce una disminución de la masa ósea independiente de la etiología, tanto en varones como mujeres pre y posmenopáusicas, siendo esta disminución mayor a más edad <sup>4</sup>. Existe un aumento del riesgo de fractura de cadera. La pérdida de masa ósea se debe a un aumento de la resorción ósea con aumento de los marcadores de remodelado que se normalizan tras la vuelta al eutiroidismo, aunque hay una parte de la pérdida de masa ósea que es irreversible en base a estudios histomorfométricos <sup>29,173</sup>.

- *Hipotiroidismo*, la relación con la osteoporosis, es debido a la calcitonina, producida por la glándula del tiroides. Si no se trata, disminuye la producción de calcitonina y por tanto no se inhibe la formación de osteoclastos, produciéndose un aumento de la resorción ósea sin ningún tipo de restricción. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres con hipotiroidismo primario, con un pico máximo en el momento del diagnóstico.

Al iniciarse el tratamiento del hipotiroidismo, a veces existe un aumento del remodelado óseo al inicio que luego se ve normalizado. Pero el riesgo de fracturas existe desde el momento que se padece hipotiroidismo, bien por acúmulo de fracturas de estrés debido al bajo remodelado óseo o por aumento de caídas en pacientes con hipotiroidismo por efecto de este a nivel neuromuscular <sup>29</sup>.

- Enfermedades crónicas

- *Gastrectomía*, es una técnica bariátrica restrictiva en la cual se extirpa la mayor parte del estómago, incluido el fundus y el cuerpo, desde el antro hasta el ángulo

de His. Las ventajas de esta técnica son una reducción en el operatorio, un menor riesgo quirúrgico y a al no realizarse derivación intestinal disminuye el riesgo de carencias vitamínicas, anemia y posiblemente de osteoporosis.

Sin embargo, tras la cirugía bariátrica tiene lugar una pérdida de masa ósea, que no solo dependa de una posible mala absorción de calcio y vitamina D, sino que es debida también a diversos factores. La disminución de peso produce un descenso en los niveles de leptina con la consiguiente disminución de la producción de osteoprotegerina (OPG), y un incremento de la actividad resorptiva de los osteoclastos al no producirse el efecto bloqueador de la OPG sobre el RANKL <sup>76</sup>.

- *Insuficiencia hepática crónica*, con esta enfermedad tiene lugar una de las complicaciones más frecuentes, la osteoporosis. Tanto en casos de hemocromatosis, como de colestasis crónica, así como en el abuso de alcohol, se produce una baja densidad mineral ósea, sobretodo en las etapas finales de la enfermedad. Llegando a ser realmente complicado en pacientes que han sido trasplantados, ya que la pérdida ósea llega a acelerarse justo nada más tener lugar la cirugía. El principal mecanismo implicado en el desarrollo de osteoporosis en los hepatópatas crónicos es el déficit de la formación ósea, por el efecto nocivo de las sustancias retenidas en la colestasis, como la bilirrubina y los ácidos biliares, o bien, por el efecto tóxico del alcohol o el hierro sobre los osteoblastos <sup>82</sup>.

- *Insuficiencia renal crónica*, el metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, que se forma en el riñón juega un papel importante, ya que la disminución de su síntesis y posterior retención del fósforo hace que disminuya el calcio sérico y que se active la hormona paratiroidea, causando en el hueso un aumento de la resorción ósea y una disminución del remodelado óseo, lo que conlleva a una osteoporosis <sup>83</sup>.

- *Endocrinopatías*, cualquier deficiencia estrogénica va asociada con la osteoporosis <sup>84</sup>.

- *Síndrome de malabsorción* por déficit nutricional de vitamina D. El efecto de la mala absorción de calcio es el mismo que se observa en una ingesta insuficiente del mismo: la resorción ósea aumenta para mantener para mantener la calcemia y la excreción obligada de calcio por la orina.

- *Enfermedad celíaca*, ocasiona deterioro de la masa ósea. La osteoporosis aparece también en los pacientes que presentan mala adherencia al tratamiento. Lo que no se ha podido aclarar bien es si su predominio es mayor en las presentaciones atípicas o silentes.

El incremento del riesgo relativo de fracturas se ha estimado que es del 43% para la enfermedad sintomática mientras que no varía significativamente para la presentación atípica o silente con respecto a la población general. A pesar de la elevada prevalencia de la enfermedad celíaca, entre el 0,3- 1% de la población, y que la mayoría de los casos permanecen sin diagnosticar, no se recomienda el cribado de celíacos en pacientes con osteoporosis. No hay un acuerdo sobre el proceso patogénico, aunque se considera que intervienen dos vías.

En la enfermedad celíaca sintomática va a predominar la malabsorción de nutrientes, mientras que si hablamos de la enfermedad celíaca asintomática o silente lo que va a predominar es la producción de citoquinas proinflamatorias. De todas maneras se puede decir que en ambos casos va a tener lugar una malabsorción de calcio que conlleva inevitablemente a la osteoporosis. Además, existen datos que asocian esa baja densidad ósea de la enfermedad con una predisposición genética, y por tanto con la existencia de anticuerpos contra la osteoprotegerina <sup>29</sup>.

- *Enfermedades inflamatorias crónicas*, existe una prevalencia en la reducción de la densidad ósea en pacientes con estas enfermedades, debido a que aumenta la resorción ósea en detrimento de la formación. La prevalencia de osteopenia oscila entre el 22-55% para la enfermedad de Crohn y entre el 32- 65% para la colitis ulcerosa. En cuanto a la prevalencia de osteoporosis, se estima en la enfermedad

de Crohn entre el 3-57% y para la colitis ulcerosa entre el 4-50%. El riesgo de fractura se incrementa entre un 40-60% con respecto a la población general <sup>32</sup>.

La enfermedad inflamatoria intestinal por tanto va asociada con la supresión de formación de hueso y con el incremento de la resorción del mismo <sup>48</sup>.

- *Enfermedades hematológicas*, tanto el mieloma como la mastocitosis afectan directamente al hueso, provocando el deterioro de la masa ósea. La forma más frecuente de afección ósea en la mastocitosis es la osteoporosis trabecular, debido a los infiltrados de mastocitos en la médula ósea <sup>87</sup>.

### 3.1.8 Criterios de derivación al médico

1. Pacientes posmenopáusicas que no han sido evaluadas.
2. Paciente mayor de 60 años que consulta al farmacéutico por un dolor constante, y desde hace tiempo, en la espalda y nunca ha sido tratado.
3. Paciente con antecedente de fracturas en la edad adulta sin antecedentes de traumatismo importante.
4. Paciente en tratamiento prolongado con glucocorticoides orales que refiere dolor de origen desconocido y nos consulta el posible motivo.
5. Paciente con patología asociada a osteoporosis secundaria (endocrinas, reumatológicas, gastrointestinales, neoplasias), que consulta por dolor/caída y nunca ha sido tratado por el especialista.

6. En pacientes polimedicados que no aceptan /cumplen la intervención del farmacéutico propuesta ante la identificación de problemas asociados al tratamiento (duplicidad, incumplimiento, dosis, pauta y forma de administración inadecuada, aparición de efectos adversos, interacciones).
7. Paciente mayor polimedicado que ha sufrido varias caídas y no ha acudido al médico.
8. Paciente en tratamiento con bifosfonatos que nos consulta por malestar gástrico que no han mejorado con la información personalizada y las medidas que le hemos facilitado.
9. Paciente en tratamiento con bifosfonatos que va a ser sometido a una intervención dental (implantes, extracciones, etc...) <sup>3</sup>.

### 3.1.9 Cambios en la respuesta fisiológica

El envejecimiento implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en todos los tejidos, y su conocimiento permite comprender las diferencias fisiopatológicas entre los adultos mayores y el resto de la población adulta. Los cambios asociados al envejecimiento son múltiples <sup>103</sup>.

La respuesta al tratamiento en las personas de edad avanzada puede variar considerablemente con respecto a las personas jóvenes. Estos cambios son atribuibles a numerosos factores, tales como alteraciones en la absorción, en la capacidad para metabolizar fármacos, en el comportamiento de los receptores o por interacciones con otros medicamentos <sup>41</sup>.

Los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos son muy importantes, ya que, el primero hace referencia a lo que le sucede al

medicamento cuando entra en el organismo (dosis- concentración) y el segundo sobre lo que le sucede al organismo o como responde éste, al introducir el fármaco (concentración-efecto). El sistema LADME nos ayuda a entender todo el proceso:

**Liberación:** el principio activo es liberado, separado del excipiente y asimilado por el organismo.

**Absorción:** es el paso del principio activo desde el lugar donde ha sido liberado hasta la circulación sanguínea.

**Distribución:** proceso por el que un fármaco difunde o es transportado desde el plasma hasta los tejidos y células corporales.

**Metabolismo:** conversión química o transformación de fármacos o sustancias endógenas, en metabolitos, los cuales pueden ser asimilados, utilizados o eliminados por el organismo.

**Excreción:** expulsión al exterior de las sustancias no asimilables por vía renal, biliar, pulmonar, salivar, gástrica, cutánea, lacrimal o vía mamaria.

De estos procesos los que más se van a alterar con el envejecimiento son distribución y excreción. Debido a la hipoalbuminemia frecuente en los adultos mayores, muchos medicamentos que se unen a ella, aumentan su fracción libre (fenitoina, salicilatos, digoxina, warfarina, etc.) con el consiguiente riesgo de toxicidad. Por otra parte, el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles tiende a disminuir (ej. digoxina, litio, amikacina) alcanzando concentraciones más altas a dosis terapéuticas utilizadas en personas más jóvenes <sup>41</sup>.

Los principales efectos en el sistema LADME cuando hay envejecimiento son:

○ **Absorción:**

- Aumento del pH gástrico
- Disminución del flujo sanguíneo
- Disminución de la motilidad gastrointestinal
- Disminución de la superficie de absorción

*Consecuencia:*

- Se altera la velocidad de disolución
- Disminuye la biodisponibilidad
- Posible disminución de la velocidad de absorción

○ **Distribución:**

- Disminución del agua corporal
- Disminución del tejido magro
- Aumento del tejido graso (en mujeres más que en hombres)
- Disminución de la unión a proteínas

*Consecuencia:*

- Disminución del volumen de distribución de medicamentos polares y aumento del volumen de distribución de los lipofílicos
- Retardo en el inicio de acción
- Aumento de la fracción libre de medicamentos acídicos
- Acumulación en dosis múltiples

○ **Metabolismo (hepático):**

- Disminución de las reacciones de fase I
- Disminución del flujo sanguíneo hepático

- Disminución del tamaño hepático

*Consecuencia:*

- Disminución aparente del metabolismo
- Disminución del aclaramiento de ciertos medicamentos

○ **Excreción (renal):**

- Disminución de la velocidad de filtración glomerular
- Disminución de la secreción activa

*Consecuencia:*

- Disminución del aclaramiento renal
- Aumento de la vida media de los medicamentos excretados por vía renal

(41).

Si bien la farmacoterapia es una de las herramientas fundamentales que tenemos para tratar las enfermedades y prolongar la vida de nuestros mayores, su mayor riesgo es que produzcan efectos no deseados, puesto que los cambios fisiológicos debidos al envejecimiento modifican las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, como acabamos de ver.

El conocimiento de estas variaciones ha llevado a definir lo que debería entenderse como prescripción apropiada de medicamentos para el anciano, como la clara indicación basada en evidencia, donde el o los medicamentos que son bien tolerados en la mayoría de los pacientes, con bajo riesgo de efectos adversos y son costo-efectivos. Además, considera la expectativa de vida, evitando terapias preventivas en aquellos casos en que existe pobre pronóstico de sobrevida y promueve el uso de fármacos con relaciones riesgo/beneficio favorables <sup>42</sup>.

### 3.1.10 Tratamiento de la Osteoporosis

#### 3.1.10.1 Tratamiento no farmacológico

- Ejercicio físico

La actividad física resulta fundamental para prevenir y tratar la osteoporosis. Los siguientes ejercicios son los recomendados:

1. ejercicios de peso; caminar, jugar al tenis, bailar
2. ejercicios de resistencia; pesas libres, máquinas de pesas, bandas de caucho para estirar
3. ejercicios de equilibrio

La actividad muscular, la gravedad y la carga mecánica estimulan el crecimiento de las células óseas, lo que ocasiona un incremento de la masa ósea. El desuso provoca pérdida ósea de tal forma que las mujeres sedentarias tienen menos masa ósea que las de su misma edad que realizan ejercicios físicos. El reposo elimina calcio del hueso.

Estudios clínicos recientes demuestran que el ejercicio de alto impacto (aeróbicos, en especial) influye de forma positiva sobre la mineralización ósea en las mujeres premenopáusicas, a la vez que mejora la integridad esquelética y el rendimiento muscular. Las estadísticas muestran menor incidencia de fracturas osteoporóticas entre las mujeres mayores de 40 años que practican ejercicios físicos con regularidad. En cuanto a las posmenopáusicas sanas que caminan alrededor de 2 km diarios, tienen una mayor densidad ósea en todo el cuerpo que las que caminan menos; además, la caminata también hace más lento el rango de la pérdida ósea de las piernas <sup>43</sup>.

Por tanto el tratamiento no farmacológico para prevenir la osteoporosis y

así conservar la estabilidad y agilidad de esqueleto disminuyendo las fracturas, no es otro que el ejercicio combinado de fuerza muscular con el aeróbico.

- Evitar Hábitos Tóxicos

La prevención y tratamiento de la osteoporosis no solo consiste en llevar una dieta adecuada, junto con el ejercicio físico, sino que conlleva también evitar los hábitos tóxicos.

Debe **evitarse el consumo de tabaco** ya que implica una agresión hacia el hueso, además de tener otros efectos adversos sobre la salud. Además esta población suele ser más delgada y tener menor actividad física, motivos que estamos viendo que influyen negativamente sobre la masa ósea

Se debe **reducir el consumo de alcohol** ya que disminuye la formación ósea por hiperaldosteronismo, acidosis y alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. Sin embargo, el consumo de alcohol moderado no tiene efectos tan claros sobre el hueso como el tabaco, pero está demostrado que dosis altas aumentan el riesgo de osteoporosis <sup>47</sup>.

Por otro lado, las **drogas** consiguen muchas veces reducir el apetito y por tanto disminuyen la ingesta de nutrientes adecuados.

- Evitar Caídas y Fracturas

Además de intentar reducir los hábitos tóxicos se debe intentar **prevenir las caídas**; que pueden tener lugar debido a medios externos al paciente derivados del entorno o relacionados al propio paciente. Existen determinadas causas que pueden modificarse para así reducir la propensión a las caídas, como son:

- reducción o retirada de ciertos fármacos sobretodo psicótropos, sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes que pueden enlentecer los reflejos o afectar a la coordinación neuromotora
- administración de vitamina D en aquellos con déficit o insuficiencia de ella
- corrección de los trastornos de la visión
- obstáculos en la casa, como pueden ser cables sueltos, alfombras, mala iluminación, falta de agarraderas en los baños o en las escaleras, etc.
- animales domésticos
- entrenamiento para el fortalecimiento de las extremidades inferiores
- administración de suplementación nutricional
- al transportar algún peso acercarlo al máximo al cuerpo
- al coger algún objeto del suelo, doblar las rodillas, sin doblar la espalda
- si debemos permanecer mucho tiempo de pie (para planchar, fregar los platos, cocinar...) apoyar una de los pies sobre un pequeño taburete, doblando ligeramente la rodilla. Ir intercalando las piernas, cambiando de postura, para relajar la columna vertebral
- si es necesario, usar bastones para la deambulación, siempre bien adaptados a nuestra altura
- utilizar las barandillas al subir o bajar por las escaleras
- el calzado debe de ser cómodo, cerrado, antideslizante, con tacón inferior a 3 cm. y que no apriete demasiado (45)

Con estas recomendaciones se pretende preservar o mejorar el rango de movilidad, reducir así desviaciones posturales, disminuir el dolor y la sensación de discapacidad, así como prevenir caídas y por tanto fracturas. Se conseguirá, por tanto, aumentar la calidad de vida de la persona, así como la su independencia.

- Evitar el estrés

El exceso de estrés tanto físico como emocional pero mantenido en el tiempo causa un aumento en la liberación de glucocorticoides, provocando por tanto un aumento de la calciuria y con ello un riesgo de sufrir osteoporosis.

- Dieta

La prevención y tratamiento de la osteoporosis mediante la nutrición debe estar presente en todas las etapas de la vida, garantizando un aporte adecuado de calcio y vitamina D, ya que esto permite una correcta mineralización del hueso.

El estado nutricional, al igual que en el resto de las células del organismo, es uno de los principales determinantes de la función de las células óseas; pero en el caso del hueso, y debido a que los estados de malnutrición energético-proteica afectan principalmente al tejido en remodelación, la integridad de las estructuras óseas del adulto en un momento determinado no está determinada principalmente por el estado nutricional sino por la masa ósea acumulada durante muchos años<sup>48</sup>. Por esta razón situaciones agudas de estrés o deficiencias puntuales de nutrientes raramente producen sintomatología esquelética manifiesta en adultos. Sin embargo, la deficiencia de algunos elementos -calcio, fósforo, vitamina D, vitamina K, cobre, magnesio- es más proclive a causar patología ósea, aunque especialmente y de forma más manifiesta en el hueso en crecimiento.

Se recomienda una ingesta diaria de cantidades óptimas de calcio, fósforo, magnesio, potasio y vitaminas A, D y K para la correcta formación del hueso. Es importante en estos pacientes pautar un suplemento de vitamina D y calcio ya que el aporte de la dieta normalmente es insuficiente. Está indicada la exposición al sol ya que la vitamina D favorece la absorción de calcio a nivel intestinal, y ésta

se encuentra en muy pocos alimentos, en cambio se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas.

De todas maneras, no solo la alimentación debe ser completa y adecuada sino que hay que cuidar también la absorción intestinal y la asociación. Se debe separar los alimentos ricos en calcio de los alimentos ricos en oxalatos y fofitos presentes en verduras de hoja verde, ya que van a interferir en la absorción de estos. Así como evitar también las fibras insolubles en agua que inhibirán al igual que los anteriores la absorción de calcio <sup>150</sup>. En la siguiente tabla (Tabla 4) se muestran las recomendaciones de determinados micronutrientes y los alimentos donde se encuentran.

**Tabla 4.** Cantidades recomendadas y fuentes de minerales y vitaminas que favorecen la salud ósea <sup>37</sup>.

Minerales y Vitaminas	Cantidad Diaria Recomendada	Alimentos
<b>Calcio</b>	800mg/día personas mayores; 1000-1200mg/día	Lácteos, sardinas en aceite, yema de huevo, almendras, avellanas, espinacas, soja, anchoas, langostinos, helados, garbanzos, pulpo, ostras, pistachos, judías blancas, habas, almejas, chirlas, berberechos
<b>Fósforo</b>	700mg/día	Pescados y conservas, gambas, pollo, huevo, yogur, almendras, pipas de girasol, garbanzos, judías, queso, arroz, soja
<b>Magnesio</b>	375mg/día	Pipas de girasol, almendras, cacahuetes, garbanzos, soja, habas, guisantes, avellanas, pistachos, nueces, maíz, chocolate, percebes, pan integral, lentejas, cigalas, gambas, acelgas, bacalao

<b>Potasio</b>	2000mg/día	Vegetales de hoja verde, bacalao, cangrejo, jamón de york, tomate, zanahoria, pimiento, berenjena, manzana, melocotón, melón, plátano, fresa
<b>Vitamina A</b>	1000mcg/día	Hígado, zanahoria, espinacas, margarina, mantequilla, huevo, pescado blanco, albaricoque, cerezas, brécol, acelgas, tomate
<b>Vitamina D</b>	5mcg/día aumentar en personas mayores a 10- 15mcg/día	Conservas de pescado azul, atún, bonito, caballa, sardina, boquerón, huevo, gambas, margarina
<b>Vitamina K</b>	75mcg/día	Repollo, espinacas, pipas de girasol, coliflor, lechuga, hígado, cordero, ternera, pollo, chocolate, almendras, avellanas

### 3.1.10.2 Tratamiento farmacológico

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico debemos asegurarnos de que la persona tenga unos niveles adecuados tanto de **Calcio** como de **vitamina D**. En la mayoría de los casos el aporte de calcio y vitamina D es insuficiente en la dieta, así que en estos casos siempre se prescribe un suplemento para alcanzar los 1200mg de calcio y los 800UI de vitamina D.

Aunque hay autores que no son partidarios de ello, porque los suplementos pueden tener efectos adversos como el estreñimiento, así que sobretodo se recomienda en mujeres postmenopáusicas que no lleguen con la dieta al aporte adecuado de calcio <sup>150</sup>.

Hay que tener cuenta que, según la forma farmacéutica de cada presentación (comprimidos bucodispersables o masticables, o bien polvo para

suspensión o granulado efervescente), existen diferentes pautas (según la dosis), normas de administración y precauciones de uso.

Son muchas las presentaciones de estos suplementos presentes en el mercado, como se puede ver en la tabla 5.

Las presentaciones que tenemos en la tabla 5, demuestran la importancia de la ingesta conjunta de suplementos de calcio y de vitamina D para reducir el riesgo de fractura. Ya que aunque la vitamina D es utilizada para la correcta formación del hueso, el uso individual de este suplemento en fracturas se ha visto que es limitado y conflictivo. En cambio junto con el calcio ha demostrado una gran sinergia para promover la absorción del calcio y ayudar a mantener las concentraciones adecuadas de calcio sérico para una mineralización correcta del hueso <sup>94</sup>.

Además en poblaciones en riesgo de osteoporosis, como es el caso de nuestra muestra poblacional, el déficit de vitamina D suele tener una elevada incidencia y con ello un efecto significativo en el deterioro óseo <sup>174</sup>.

**Tabla 5.** Presentaciones de suplementos de calcio y vitamina D. BOT plus <sup>7</sup>.

Principio Activo	Nombre Comercial	Sal de calcio	Calcio elemento	Colecalciferol	Presentación
Carbonato cálcico/ colecalciferol	Bonesil D flas	1500 mg	600mg	400UI	Comprimidos Bucodispersables
	Calcial D	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Calcio D Arkopharma	1250 mg	500 mg	400UI	Comprimidos masticables

Principio Activo	Nombre Comercial	Sal de Calcio	Calcio Elemento	Colecalciferol	Presentación
Carbonato cálcico/ colecalfiferol	Calcio D Arkomedica	1250 mg	500 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Calcio D Isdin	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Calcio/vitamina D3 Recordati	3000 mg	1200 mg	800UI	Sobres con polvo para suspensión oral
	Calodis	2500 mg	1000 mg	880UI	Comprimidos efervescentes
	Calcium D Sandoz	2500 mg	1000 mg	880UI	Comprimidos efervescentes
	Carbocal D	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Carbonato cálcico/ colecalfiferol EFG	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Cimascal D forte	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Cimascal D forte flas	1500 mg	600 mg	400UI	Comprimidos bucodispersables
	Disnal	1250 mg	600 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Ideos	1250 mg	500 mg	400UI	Comprimidos masticables
	Ideos Unidia	2500 mg	1000 mg	880UI	Sobres con granulado efervescente

Princio Activo	Nombre Comercial	Sal de Calcio	Calcio elemento	Colecalciferol	Presentación
Carbonato cálcico/ Colecalciferol	Mastical D Unidia	2500 mg	1000 mg	800UI	Comprimidos masticables
	Ostine	1250 mg	500 mg	400UI	Comprimidos masticables
Fosfato cálcico/ Colecalciferol	Oseofort	3100 mg	1200 mg	800UI	Sobres con polvo para suspensión oral
	Osteomerck	3300 mg	1200 mg	800UI	Sobres con polvo para suspensión oral
	Veriscal D flas	3100 mg	1200 mg	800UI	Comprimidos bucodispersables
Lactato cálcico/ Colecalciferol	MesCaslisvit	1900 mg	350 mg	200UI	Sobres con polvo para suspensión oral
Pidolato cálcico/ Colecalciferol	Ibercal D	3750 mg	500 mg	400UI	Sobres con polvo para suspensión oral
	Osvical D	4500 mg	600 mg	400UI	Sobres con polvo para suspensión oral
	Tepox-Cal D	3750 mg	500 mg	400UI	Sobres con polvo para suspensión oral

**Condiciones que pueden impedir el proceso de dispensación de los suplementos de calcio y vitamina D:**

## 1) Contraindicaciones:

- alergia
- hipercalcemia
- hipercalciuria
- hipervitaminosis D
- cálculos renales

## 2) Precauciones:

- hipoparatiroidismo, puede disminuir la actividad del colecalciferol
- sarcoidosis, puede producir la aparición de hipercalcemia
- historial de cálculos renales
- hipoclorhidria, puede producir una reducción de la absorción del carbonato cálcico, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis
- tratamiento con digitálicos, controlar la calcemia, ya que el calcio puede potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina
- patologías del intestino, como el síndrome de mala absorción, enfermedad de Crohn o resecciones quirúrgicas intestinales que pueden afectar a la capacidad para absorber la vitamina D

## 3) Situaciones especiales:

- embarazo, la dosis diaria no debe sobrepasar los 1500mg de calcio y las 400 UI de vitamina D
- lactancia, se deberá tener la precaución por la posible aparición de hipercalcemia en el recién nacido
- ancianos, monitorizar de forma regular la función renal
- insuficiencia hepática o biliar, puede producir una incapacidad para la

absorción de la vitamina D

- insuficiencia renal, existe un mayor riesgo de hipercalcemia. Además, el riñón es necesario para producir la forma activa del colecalciferol

### **Condiciones que pueden afectar a la seguridad y efectividad del tratamiento:**

#### 1) Interacciones:

- bifosfonatos, distanciar las tomas
- digoxina
- eltrombopag, administrar al menos 4 horas antes o después del medicamento
- fenitoina
- inductores del citocromo P450, como barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, tabaco, consumo de alcohol crónico. Posible reducción de los efectos de la vitamina D
- ketoconazol, puede inhibir la transformación del colecalciferol en sus metabolitos activos
- laxantes del tipo de la parafina, pueden disminuir la absorción del colecalciferol. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o, al menos, distanciar la dosis
- levotiroxina, disminución de su actividad
- medicamentos con calcio o magnesio, pueden producir hipercalcemia o hipermagnesemia

#### 2) Principales reacciones adversas:

- digestivas, estreñimiento, flatulencia. En casos de hipercalcemia elevada: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sequedad de boca
- neurológicas/psicológicas: cefalea, irritabilidad

- genitourinarias: poliuria
- hidroelectrolíticas: hipercalcemia, deshidratación
- generales: polidipsia, astenia

- Medicamentos antirresortivos

- ♣ Bifosfonatos

Estos medicamentos reducen la pérdida ósea, disminuyendo la degradación y resorción del hueso por parte del osteoclasto.

Son la primera elección en el tratamiento y su duración óptima en el tiempo no está del todo establecida <sup>89</sup>.

Muy importante las recomendaciones para una correcta administración de los bifosfonatos:

- no masticar ni disolver el comprimido en la boca
- tomar con un vaso de agua (aproximadamente 200ml)
- después de tomar el comprimido esperar 30-45 minutos (60 minutos para ibandronato);
  - antes de acostarse
  - antes de ingerir la primera comida o bebida, salvo que sea agua
  - antes de tomar otros medicamentos, incluyendo antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas

### ♣ Calcitoninas

Actúan directamente sobre los osteoclastos uniéndose a los receptores de membrana y causando un aumento en el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e interfiriendo con los mecanismos de transporte a través de la membrana del fosfato y del calcio.

La calcitonina ayuda a mantener la homeostasis del calcio. Muy probablemente, la glándula tiroides segrega calcitonina en respuesta a la hipercalcemia. A su vez, la calcitonina reduce las concentraciones plasmáticas de calcio inhibiendo la resorción ósea. La liberación del calcio y del fosfato del hueso es reducida y la extensión de la degradación del colágeno reducida. La calcitonina antagoniza los efectos de la hormona paratiroidea, si bien las concentraciones de esta hormona no influyen significativamente sobre la respuesta al tratamiento con calcitonina. Los efectos de la calcitonina sobre la actividad osteoblástica no son conocidos.

Queda demostrada su eficacia sobre la prevención de pérdida de masa ósea y sobre la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida.

La calcitonina puede ser utilizada para prevenir la aparición de fracturas vertebrales cuando existan contraindicaciones para utilizar otros fármacos de mayor eficacia <sup>89</sup>.

### ♣ Terapia Hormonal Reemplazo (THR)

La terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Tanto por vía oral, como

transdérmica reduce la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas. Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes.

Aumentan el riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, tromboembolia venosa, etc. Por tanto, la terapia estrogénica no debe ser recomendada para el manejo a largo plazo de condiciones crónicas como la osteoporosis posmenopáusica donde otras opciones terapéuticas deben ser consideradas en cada caso. Y que existen en el mercado con una eficacia igual o mayor, presentan más seguridad.

#### ♣ Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

El raloxifeno, bazedoxifeno son moduladores selectivos de receptores estrogénicos, inhiben la resorción ósea.

Disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con y sin fracturas. Aunque no se ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales.

Un efecto beneficioso además de su propia indicación, es que reducen la incidencia de cáncer de mama, en contraposición causan calambres, sofocos y episodios tromboembólicos venosos.

#### ♣ Otros

- **Denosumab** ( **Prolia®**), anticuerpo monoclonal específico que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ -B (RANK-L) y, por tanto, inhibidor de la resorción ósea. Su administración facilita la adherencia al tratamiento ya que es por vía subcutánea. Sin embargo, existe la alerta por parte de la Agencia Española

del Medicamento y Productos Sanitarios acerca del riesgo de sufrir osteonecrosis mandibular e hipocalcemia <sup>96</sup>.

- **Terapia combinada**, no se ha demostrado que la dispensación conjunta de dos antirresortivos o de un osteoformador con un antirresortivo aumente la protección frente a fracturas, más bien aumentan los efectos secundarios. Por ello se recomienda la terapia conjunta, pero de manera secuencial, primero uno y luego otro <sup>89</sup>.

- **Medicamentos osteoformadores**

El único fármaco osteoformador disponible es la teriparatide. Se trata del fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena. Aumenta el remodelamiento pero con un saldo positivo a favor de la formación.

Debe destinarse a pacientes ya fracturados porque consiste en una inyección diaria y también debido a su elevado coste. Aumenta sobretodo la densidad ósea en la columna lumbar.

- **De acción mixta**

El único fármaco disponible con esa doble acción es el ranelato de estroncio. Su mecanismo de acción es desacoplar el proceso de remodelación reduciendo la resorción y aumentando la formación. Pero, en el 2007, la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) emitió una nota de seguridad por reacciones de hipersensibilidad, desarrollándose en los pacientes un cuadro clínico conocido como síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) recalcando el hecho de que hubo casos de muerte <sup>90</sup>.

Así que, aunque es un fármaco eficaz en la disminución de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres con osteoporosis, se debe suspender su tratamiento ante cualquier sospecha de reacción cutánea.

### 3.2 TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS Y SU ELECCIÓN

Cronológicamente los primeros fármacos desarrollados para tratar la osteoporosis fueron los antirresortivos, es decir los inhibidores de la resorción ósea, como los estrógenos la calcitonina y los primeros bifosfonatos (etidronato). Consegúan producir un aumento de la densidad ósea, inhibiendo la resorción ósea, no estimulando la formación ósea <sup>18</sup>.

En los últimos años se han desarrollado unos fármacos que estimulan directamente la formación ósea, terapia anabólica ósea. Buscan formar hueso nuevo, restaurar la microestructura ósea, aumentar la densidad mineral ósea y con ello reducir el riesgo de fractura.

Entre estos se encuentra el flúor, la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo I (IGF-I) las estatinas y sobretodo dos agentes que centran con mayores evidencias de eficacia: el ranelato de estroncio y la teriparatide (análogo activo de la hormona paratiroidea humana).

A pesar de la aparición de estos fármacos, en todas las guías de recomendación aparecen los bifosfonatos como primera opción.

### 3.2.1 Tipos de bifosfonatos

Se puede hablar de dos tipos de bifosfonatos por su estructura química:

- Bifosfonatos simples que carecen de nitrógeno en su molécula, son análogos del ATP que se encuentra dentro de los osteoclastos, resultando en una inducción de la apoptosis de estas células <sup>106</sup>. Ejemplos: etidronato, clodronato, tiludronato.
- Bifosfonatos más potentes, con nitrógeno en su molécula, son análogos a la enzima farnesildifosfato sintetasa en los osteoclastos. Esa función previene de la biosíntesis de los lípidos isoprenoides esenciales para la farnesilación y geranilación de pequeñas proteínas GTPasa señalizadoras. La pérdida de estas proteínas señalizadoras es decisiva para la disminución de la actividad reabsortiva y la apoptosis de los osteoclastos <sup>151</sup>. Ejemplos: alendronato, ibandronato, risedronato, zoledronato.

En la siguiente tabla (tabla 6) podemos observar las diferentes presentaciones disponibles en el mercado, en las cuales encontramos estos principios activos.

Tabla 6. Principios activos bifosfonatos.

	<i>Alendronato</i>	<i>Risedronato</i>	<i>Ibandronato</i>	<i>Zoledronato</i>	<i>Etidronato</i>
N O M B R E	Fosamax Calbion Bifoal	Actonel Acrel	Bonviva Bondenza Bandronar		
C O M E R C I A L	EFG Combinaciones con vitamina D: Fosavance Adroavance	EFG(especialidad forma genérica)	EFG(especialidad forma genérica)	Aclasta	Osteum
P R E S E N T A C I O N	Comprimidos 10mg diario 70 mg semanal	Comprimidos 5mg diario 35mg semanal 75mg mensual	Comprimidos 150mg mensual	Solución IV 5mg una vez al año	Comprimidos 200mg, ingesta de 400mg al día

Los bifosfonatos han sido utilizados en el tratamiento de la osteoporosis desde los años 70. Sin embargo a nivel molecular no ha sido hasta recientemente que se ha podido averiguar su mecanismo de acción. Una de las principales dificultades era poder aislar un gran número de osteoclastos puros <sup>107</sup>.

Descubrir que tienen diferentes mecanismos de acción hizo pensar en un posible tratamiento de acción mixta con ambos tipos de bifosfonatos. Ya que los bifosfonatos que contienen nitrógeno, tales como el alendronato y el ibandronato, inhiben la resorción ósea mediante la prevención de la prenilación de proteínas en los osteoclastos, mientras que los bifosfonatos que no contienen nitrógeno, tales como clodronato, se metabolizan a análogos no hidrolizables de ATP, lo que resulta en la apoptosis de los osteoclastos. Sin embargo, se observó que no se obtenían mejores resultados, sino que una molécula actuaba de antagonista con la otra. Por ejemplo, el clodronato junto con el alendronato o junto con el ibandronato, se observaba que este primero no permitía actuar a ninguno de los dos<sup>108</sup>.

En función de los diferentes radicales, los bifosfonatos varían en su afinidad mineral. El poder de inhibición de la farnesil-pirofosfato sintetasa y la capacidad de unión a la hidroxapatita, será lo que condiciona su potencia y sus efectos <sup>152</sup>. La potencia de los bifosfonatos también varía en función de la vía de administración elegida.

Como podemos deducir de la tabla 7, los bifosfonatos cuya vía de administración es la intravenosa son los más potentes, en detrimento de aquellos que no llevan nitrógeno en su molécula.

**Tabla 7.** Tipos de bifosfonatos, su vía de administración y potencia <sup>106</sup>.

BIFOSFONATOS	VIA ADMINISTRACIÓN	POTENCIA
ETIDRONATO	ORAL	1
CLODRONATO	ORAL	10
TILUDRONATO	ORAL	50
ALENDRONATO	ORAL	1000
RISEDRONATO	ORAL	1000
IBANDRONATO	ORAL/ IV	1000
PAMIDRONATO	IV	1000-5000
ZOLEDRONATO	IV	10000

En nuestro estudio nos centramos en los bifosfonatos de administración oral, y dentro de estos los más potentes y que más son prescritos: alendronato, risedronato e ibandronato.

### 3.2.1.1 Alendronato

Sirve para reducir el riesgo de fractura de cualquier localización vertebral, no vertebral y cadera. Lo llega a disminuir en un 50% en tres años en personas con historial de fractura previa y lo disminuye en un 44% en cuatro años en personas sin fractura previa <sup>88,132</sup>. En la osteoporosis inducida por glucocorticoides sirve para reducir el riesgo de fractura vertebral.

El principio activo más prescrito fue el ácido alendrónico <sup>98</sup>. También coincide que en estos momentos en nuestro país el alendronato tiene un coste inferior al resto de los bifosfonatos recomendados <sup>129</sup>.

#### *3.2.1.2 Risedronato*

Sirve para reducir el riesgo de fractura de cualquier localización vertebral, no vertebral y de cadera. Disminuye el riesgo en un 41% fracturas vertebrales y en un 39% fracturas no vertebrales en tres años. Se pueden obtener resultados enseguida a los 6 meses <sup>88,133</sup>. En la osteoporosis inducida por glucocorticoides sirve para reducir el riesgo de fractura vertebral.

#### *3.2.1.3 Ibandronato*

Sirve para reducir el riesgo de fractura de cualquier localización vertebral, no vertebral y de cadera. Disminuye el riesgo de fractura vertebral en un 50% en 3 años <sup>88,134</sup>.

### **3.2.2 Problemas asociados al tratamiento con bifosfonatos**

#### *3.2.2.1 Osteonecrosis maxilar*

Se define como osteonecrosis maxilar (ONM) a un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6 a 8 semanas en un paciente previamente tratado con bifosfonatos y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada <sup>100</sup>.

En el 2003 se publicaron los primeros casos de este tipo de reacciones adversas. Utilizando bifosfonatos de los más potentes, que son los que contienen en su molécula nitrógeno y que son intravenosos, como vemos en la tabla 7, y que también son difíciles de metabolizar, se observó que se acumulaban en el hueso, y que ese efecto continuo daba como resultado la necrosis del hueso <sup>110</sup>.

En el 2004 la compañía Novartis, fabricante de los bifosfonatos intravenosos Aredia (pamidronato) y Zometa (ácido zoledrónico), notificaba a los profesionales de la salud mediante un reetiquetado de los prospectos, acerca del posible desarrollo de osteonecrosis mandibular <sup>109</sup>, con mensaje del tipo:

“Tenga especial cuidado o informe a su médico si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o adormecimiento de la mandíbula, o una molestia fuerte en la mandíbula o se le mueve un diente”. “Si usted está en tratamiento dental o será sometido a cirugía dental, informe a su dentista que usted está siendo tratado con Aredia”

Esto fue seguido en 2005 por una advertencia más amplia del tipo: complicaciones que causan los bifosfonatos, incluidos los de vía oral.

Esos casos presentaban un cuadro clínico similar al que aparece al usar radioterapia, sin embargo los pacientes que presentaban la necrosis en los maxilares tenían en común que todos habían recibido terapia crónica con bifosfonatos y ninguno tenía ningún tipo de antecedente o estaba en tratamiento con cualquier tipo de radiaciones <sup>106</sup>.

Esta necrosis en los maxilares es una osteomielitis crónica con una evolución lenta, tediosa y no tiene un tratamiento eficaz. Se produce en los maxilares debido a que:

- El 50% del bifosfonato absorbido se fija a los huesos, teniendo mayor afinidad por las zonas de remodelación ósea, entre esas zonas la más

habitual de ser remodelada son los maxilares por las constantes microfracturas que se producen durante la masticación <sup>113</sup>.

- Las fuerzas masticatorias hacen que se sufran microfracturas a diario en los maxilares, que debido a la inhibición del remodelado óseo por parte de los bifosfonatos, resulta en una acumulación del daño y una disminución de las propiedades mecánicas del hueso <sup>111</sup>.
- La cavidad oral es un medio que nunca está aséptico, tenemos dientes expuestos al ambiente exterior, con posibles abscesos dentales, inflamaciones periodontales, que dificultan la curación. Entonces cuando hay una infección, va a aumentar la demanda de remodelación que se ve imposibilitada debido al mecanismo de acción de los bifosfonatos, apareciendo entonces la necrosis. Suele aparecer tras extracciones u otras actuaciones orales traumáticas, aunque también puede aparecer de manera espontánea.
- Además los bifosfonatos tienen propiedades antiangiogénicas, reduciendo la circulación del factor de crecimiento endotelial y promoviendo la apoptosis de las células endoteliales, que cuando hay enfermedad bucal no permite una evolución favorable, condicionando que tenga lugar la osteomielitis <sup>113</sup>.

Debido al creciente interés por la osteonecrosis maxilar y como afectaba en la calidad de vida de las personas, la asociación americana creó un grupo de estudio en el 2007 donde se realizó una revisión de lo acontecido hasta entonces <sup>112</sup>. Se obtuvieron varias conclusiones interesantes, entre los que se encuentran los factores de riesgo de la osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos (OMRB) de la siguiente tabla 8. Ya actualizada con la revisión que se hizo en el 2009 <sup>109</sup>. Estos factores se actualizaron en una revisión del 2009 <sup>109</sup>, ver tabla 8. Entre los factores demográficos y sistémicos se han observado muchas más situaciones de riesgo que enumeramos aquí <sup>113</sup>: diagnóstico concomitante de

osteopenia/osteoporosis, diagnóstico de cáncer, diabetes, anemia y talasemia , malnutrición, Dislipidemia, obesidad, enfermedades del tejido conjuntivo, Coagulopatías, inmunodeficiencias, hipotiroidismo, enfermedad de Gaucher, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos, artrosis.

**Tabla 8.** Factores de riesgo de osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos<sup>109</sup>.



Factores relacionados con la medicación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Potencia del bisfosfonato:</b> más potente, más riesgo osteonecrosis</li> <li>• <b>Duración del tratamiento:</b> más largo el tratamiento más riesgo</li> <li>• <b>Asociación con corticoides</b></li> </ul>
Factores locales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extracciones dentales</li> <li>• Colocación de implantes</li> <li>• Cirugía periapical</li> <li>• Cirugía periodontal</li> <li>• Historial enf. periodontal</li> </ul>
Factores demográficos y sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Edad avanzada</b> se asocia con más riesgo</li> <li>• <b>Tabaco y Alcohol</b> mayor riesgo</li> <li>• <b>Asociación quimioterápicos</b></li> </ul>
Factores genéticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gen citocromo P450-2C</li> </ul>

El tratamiento con bifosfonatos durante más de tres años, independientemente de la vía de administración elegida (oral o intravenosa), genera ciertos efectos adversos:

- fracturas atípicas
- dolor muscoesquelético
- osteoquimionecrosis de los maxilares <sup>99</sup>, la mayoría de los casos se presentan posterior a una extracción dental (78%) infección u otro proceso similar, y solo en una minoría (14%) aparecerá de manera espontánea <sup>121</sup>. Debido principalmente a que cuando hay una exposición dental, aumenta el estrés y por tanto aumenta la velocidad de remodelación ósea, la cual está bloqueada por el mecanismo de acción de los bifosfonatos, si a esto le añadimos la acción antiangiogénica de estos medicamentos, nos encontramos también con una zona casi avascular. Aunque se han mencionado en algunos artículos que la osteonecrosis de manera espontánea es un número superior de casos, localizándose sobretodo en las zonas posteriores de la mandíbula <sup>116</sup>

No debemos negar la utilidad de los bifosfonatos en el tratamiento de distintas formas de osteoporosis, sino llamar la atención sobre el tiempo de utilización de los mismos.

En aquellos pacientes que superan los cinco años de tratamiento y que los marcadores del recambio óseo muestren un severo bloqueo del remodelado óseo, sería de buena práctica clínica interrumpir el tratamiento o plantearse cambiar los bifosfonatos por drogas estimulantes de la formación ósea en caso de persistir el riesgo de fracturas <sup>91</sup>.

De todas formas en la problemática de la osteonecrosis de los maxilares, los profesionales recomiendan dejar de usar los bifosfonatos durante un periodo anterior y posterior a un tratamiento dental invasivo <sup>109</sup>.

Los bifosfonatos administrados por vía oral, se recomienda la suspensión del tratamiento entre 6 y 12 meses, siempre que la patología que indicó su uso permita. En cuanto a los administrados vía intravenosa también se recomienda un tiempo de tratamiento de unos 6 meses.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los bifosfonatos se acumulan en el esqueleto en el tiempo (en el caso del alendronato su vida media se calcula en 10 años) <sup>114</sup>. Así que, aunque la incidencia actual de osteonecrosis del maxilar es baja 0,1-1 % de todos los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, la posibilidad de un efecto acumulativo hacia una dosis umbral es preocupante <sup>117</sup>.

Se sabe que después de suspender un bifosfonato que ha estado en tratamiento continuo durante 5 años, los marcadores bioquímicos indican que el recambio óseo se reactiva, pero que la densidad mineral ósea permanece más elevada que al inicio del tratamiento. Se está aceptando la idea de que es seguro y prudente interrumpir la administración de los bifosfonatos actualmente en uso para la osteoporosis después de un lapso prolongado.

Las posibilidades terapéuticas a seguir después podrían ser la administración intermitente del bifosfonato, o la indicación de un agente anabólico (teriparatida o estroncio). Estas modalidades deberán ser sometidas a ensayos clínicos para evaluar sus perfiles de seguridad/eficacia y de costo/beneficio <sup>138</sup>.

Por todo ello hay que tener en cuenta una serie de recomendaciones antes de comenzar un tratamiento con bifosfonatos <sup>109</sup>:

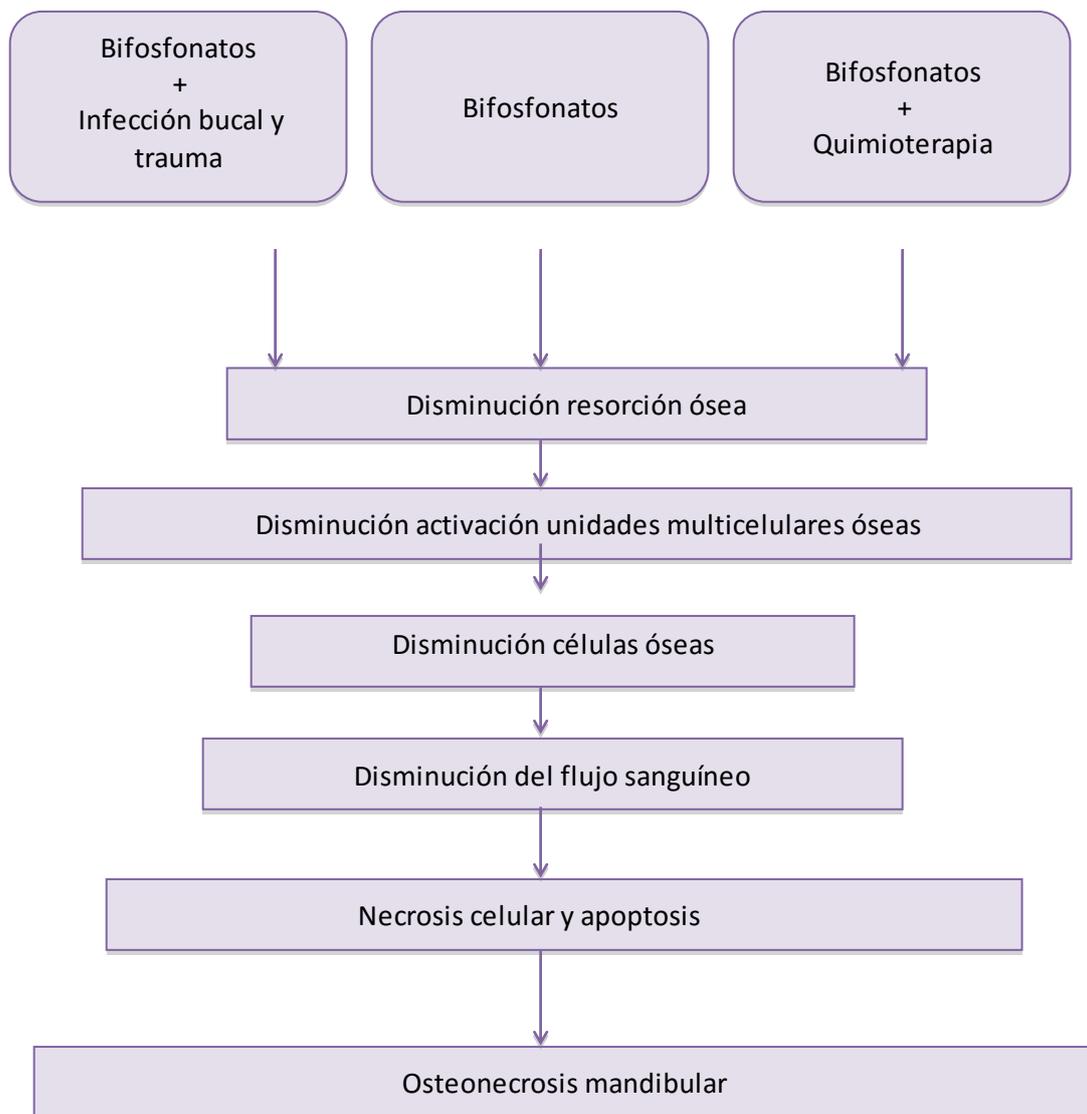
- el paciente deberá realizarse una revisión dental
- cualquier diente que no pueda ser salvado deberá ser extraído
- todos los tratamientos invasivos deberán ser completados
- se debe conseguir una buena salud periodontal

- solamente si la persona no tiene factores de riesgo, dispondrá de un plazo de 3 años una vez comience el tratamiento para poder realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) <sup>116</sup>

Se ha demostrado que el tratamiento preventivo antes del inicio del tratamiento reduce de manera significativa el riesgo de sufrir osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos. También es fundamental porque se ha visto que la prevención es superior al tratamiento y, como tal, se recomienda encarecidamente seguir las pautas anteriores antes de iniciar el tratamiento <sup>116</sup>.

De todas formas el riesgo de desarrollar una osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos (OMRB) es mucho menor en pacientes que reciben bifosfonatos vía oral que aquellos que reciben bifosfonatos vía intravenosa. Lo que influye es el tiempo. Mientras que en la administración oral se necesita como mínimo de 3 a 10 años para desarrollarlo en la administración intravenosa de ácido zoledrónico puede tener lugar a partir de los 9 meses de tratamiento, y en el caso del pamidronato a partir de los 14 meses puede presentarse <sup>116</sup>.

El mecanismo por el que se produce esta patología viene más detallado en la siguiente figura 3, en donde se pueden observar las tres vías que causan esta OMRB.



**Figura 3.** Modelo de desarrollo de la patología de osteonecrosis de los maxilares

En esta figura podemos observar la secuencia de eventos que conllevan al desarrollo de esta patología. Incluye la disminución de la resorción ósea que conlleva a una disminución de la activación de las unidades de remodelado de las células entre las que se encuentran no solo los osteoclastos, sino también los osteoblastos y factores de crecimiento endotelio circulantes en el flujo sanguíneo.

Promoviendo así la apoptosis de osteoclastos maduros bloqueando proteínas reguladoras de la vía del mevalonato <sup>120</sup>. Al perder el potencial de los osteoclastos para activarse, no habrá células que se encarguen de remover el hueso contaminado y/o necrosado, además los capilares óseos quedarán envueltos en ese tejido y el hueso se volverá avascular <sup>113</sup>. Todos estos eventos predisponen a los maxilares a sufrir osteonecrosis.

En la actualidad no existe un tratamiento eficaz de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos, pero si se ha visto que existen unas medidas preventivas para tratarlo y que no empeore:

- control de los síntomas agudos: el dolor y la infección
- educación del paciente para una correcta higiene bucal (cepillado y uso de hilo dental) de manera cuidadosa para siempre evitar heridas en el tejido blando
- rehabilitación bucal integral
- evaluación radiográfica
- las dentaduras removibles deben ser revisadas por su potencial de inducir trauma
- antibióticos y antisépticos tópicos (tetraciclina, clorhexidina 0,12% o 0,20% 2/3 veces al día)
- antibióticos sistémicos de amplio espectro activos contra las infecciones comunes orales
- medicamentos para el dolor (ibuprofeno, naproxeno...)
- gestión del hueso expuesto

- cierre primario cuando sea posible y tratamiento conservador de la zona afectada
- recomendación profiláctica
- el tratamiento quirúrgico solo se considerará en los casos sintomáticos en los que el tratamiento conservador haya fracasado<sup>118</sup>
- realizar endodoncias es siempre preferible a una extracción o cirugía periapical<sup>119</sup>
- seguimiento clínico

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos es un cuadro clínico de gran repercusión para el paciente. Su incidencia aumentará en los próximos años, y las medidas preventivas y terapéuticas deben ser conocidas por los odontólogos y médicos especialistas que traten esta patología.

#### *3.2.2.2 Interacción de los bifosfonatos con otros medicamentos y alimentos*

- **Etidronato:** su absorción puede verse afectada cuando se ingiere junto a alimentos, sobretodo aquellos con alto cantidad de calcio. En cuanto a otros suplementos vitamínicos, o suplementos de minerales como los laxantes que llevan magnesio o los antiácidos que llevan aluminio, deben alejarse al menos 2 horas de la toma ya que reducirían la absorción de éste.

- **Alendronato:** cuando se ingiere junto a suplementos de calcio, laxantes, antiácidos o incluso bebidas minerales como el agua (ahí encontramos los mismos minerales), van a interferir en la correcta absorción del ácido alendrónico, disminuyendo ésta, y reduciendo su biodisponibilidad. Por ello, los pacientes deberán esperar al menos media hora después de tomar el bifosfonato antes de ingerir cualquier otra especialidad farmacéutica oral.

- **Risedronato:** al igual que sucede con los anteriores bifosfonatos, la ingesta conjunta del risedronato con bebidas distintas al agua del grifo (con alto potencial de minerales), medicamentos que contengan calcio, magnesio, hierro y aluminio, van a interferir en la correcta absorción del ácido risedrónico, así que deben evitarse a la vez.

- **Ibandronato:**

- *Con alimentos:* la biodisponibilidad del ácido ibandrónico vía oral disminuye en general con la ingesta de alimentos. En particular, los productos que tienen calcio, aluminio, magnesio y hierro (incluida la leche), pueden interferir en la absorción de éste. Así que, se recomienda un ayuno por la noche (como mínimo, de 6 horas) antes de tomarlo y mantener al menos ese ayuno durante mínimo una hora después.
- *Con suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos de administración oral con cationes multivalentes:* es muy probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro) hagan más difícil la absorción del bifosfonato. Por eso, las pacientes no podrán tomar ningún otro medicamento por vía oral desde, por lo menos, 6 horas antes hasta 1 hora después de administrar ácido ibandrónico.
- *Con otros medicamentos:* son menos probables las interacciones metabólicas, ya que el ibandronato no va a inhibir las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático. El ácido ibandrónico se eliminará sólo vía renal y no se biotransforma.
- *Con Ácido acetilsalicílico y AINES:* dado que el ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y los bifosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante la administración concomitante.

### 3.2.2.3 Depresión

La depresión no solo afecta el cerebro y la conducta, afecta el cuerpo entero. La depresión se ha relacionado con otros problemas de salud, entre ellos, la osteoporosis. Lidar con más de un problema de salud a la vez puede ser difícil, si además tanto la depresión como la osteoporosis son enfermedades crónicas y silentes, es importante tomar medidas profilácticas en el tratamiento de estos pacientes <sup>122</sup>.

La depresión suele estar asociada con:

- **Menor densidad ósea:** el mecanismo de acción por el cual disminuye la densidad ósea no está del todo claro, ya que puede deberse a una disfunción del eje hipotálamo o a los medicamentos antidepresivos.

Por una lado el eje hipotálamo, que en estados de estrés termina liberando una gran cantidad de cortisol, en esas cantidades hace que aparezcan cambios patológicos y desordenes afectivos que dan lugar a la depresión. Con el estrés mantenido en el tiempo se activan los receptores de cortisol, glucocorticoides (GR) en el cerebro <sup>123</sup>. Estos aumentan la activación de RANKL y disminuyen la OPG. Por ello aumentará la resorción ósea y disminuirá la formación ósea, lo que nos lleva a comprobar la primera asociación entre depresión y baja densidad mineral ósea.

En pacientes con depresión se observa un aumento de los biomarcadores inflamatorios en sangre periférica, incluidas las citocinas inflamatorias, que se ha demostrado que acceden al cerebro, aunque en principio fueron reconocidas por sus propiedades de señalización entre células inmunocompetentes <sup>125</sup>.

El aumento de citoquinas proinflamatorias viene dado por las citoquinas como IL-1 y IL-6, y el factor tumoral de necrosis alfa (TNF $\alpha$ ). Tienen gran

influencia en procesos del cerebro como actividad endocrina, sueño, comportamiento y neurodegeneración.

La IL1 y IL6 causan la activación de la hormona liberadora de corticotropina (CRF) en el hipotálamo <sup>126</sup>. Frente a una situación de estrés se libera la hormona CRF que estimula a la pituitaria para que libere ACTH y ésta a la vez a la glándula adrenal para que libere cortisol. Sin olvidar que ya hemos visto como las IL-6 activa el RANKL, provocando también el aumento de la resorción ósea y por tanto la disminución de la densidad mineral.

Además esa hipersecreción de cortisol que causa el estrés y situaciones de depresión hace que disminuya la concentración de triptófano, gran precursor de la serotonina, la cual ya vimos con anterioridad inhibía los osteoblastos y por tanto disminuía la formación ósea <sup>38</sup>.

- ***Aumento de fracturas osteoporóticas:*** la depresión severa va asociada a un mayor riesgo de fracturas. En un estudio en el que participaron 6000 personas <sup>127</sup> se observó que la incidencia de riesgo de fractura de cadera era superior en aquellos casos de depresión leve o moderada.

- ***Caídas:*** debido a los efectos de los antidepresivos o sedantes aumenta el riesgo de caídas y por tanto de fracturas en personas deprimidas. En un estudio se llegó a observar que la probabilidad de experimentar caídas era de un 70% en mujeres con depresión y un 59% en mujeres sin depresión. En cuanto a las fracturas no vertebrales la tasa de las mujeres con depresión era de un 40% superior en comparación con las que no la sufrían <sup>122</sup>.

- ***Mayor discapacidad:*** los medicamentos antidepresivos tiene efectos secundarios que van a causar una mayor incapacidad a la persona, y por tanto suponen mayor riesgo de caída y de fractura, se usan tales como:

- *las benzodiacepinas* tienen como efectos secundarios somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión, astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, visión borrosa y otros cambios en esta, dolor de cabeza, confusión, trastornos de la coordinación y del ritmo cardíaco, temblor, debilidad, efecto resaca (tambaleos) sueños inusuales o pesadillas <sup>128</sup>
- *los inhibidores de la monoaminoxidasa* producen visión borrosa, cuadros de confusión, vértigo postural, mareos
- *antidepresivos tricíclicos o heterocíclicos* trastornos alucinatorios, parestesias, incoordinación
- *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* inquietud motora, sedación, temblor
- *antidepresivos recientes* sedación, temblor, vértigos <sup>129</sup>

El mal estado de salud y funcional entre las mujeres con depresión pone de relieve las graves discapacidades asociados con la depresión. Aunque la depresión es común entre las personas de edad avanzada, la mayoría de los casos no son reconocidos o no son tratados.

Se puede asociar la depresión como un factor de riesgo de fractura y de baja densidad mineral ósea en mujeres mayores. La contradicción es que el propio tratamiento para la depresión no reduce el riesgo de caídas y fracturas, ni tampoco ayuda a la recuperación después de una fractura.

Por tanto deberían promoverse evaluaciones periódicas de la densidad mineral ósea y medida profilácticas en el seguimiento de estas pacientes.

### 3.3 RELACIÓN ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y LA EDAD

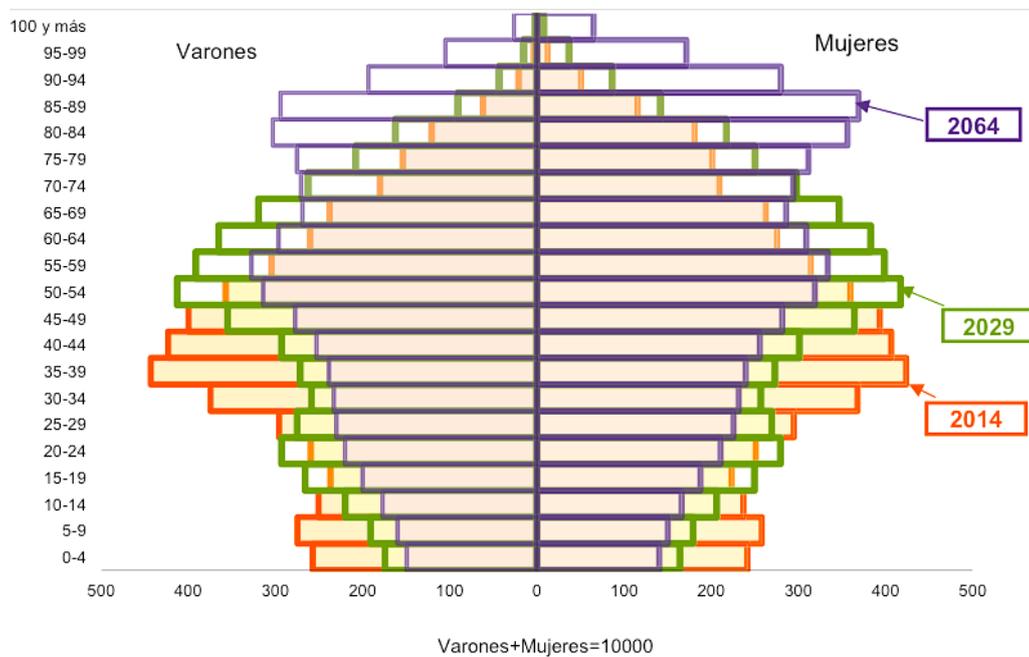
La osteoporosis es una enfermedad que afecta mayoritariamente a mujeres mayores de 65 años. Casi siempre va, como muchas otras enfermedades, asociada a la edad.

Ello supone un gran reto, debido al incremento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, la proporción de personas mayores de 65 años está aumentando más rápido que cualquier otro grupo de edad en casi todos los países desarrollados.

Esta situación, en la que la esperanza de vida es mayor, a pesar de que puede suponer un éxito para cualquier programa de salud pública, a la vez implica que la sociedad deberá saber adaptarse mejor a incrementar la salud de las personas mayores, su participación social y su seguridad.

Según un estudio del Instituto Nacional de Estadística (INE 2014) <sup>2</sup> sobre como evolucionará la población en España en los próximos 50 años. La población se incrementaría en la mitad superior de la pirámide de población. De hecho, todos los grupos de edad a partir de los 70 años experimentarían un crecimiento de efectivos (Figura 4).

En concreto, dentro de 15 años en España residirían 11,3 millones de personas mayores de 64 años, 2,9 millones más que en la actualidad (un 34,1%). Y esta cifra se incrementaría hasta 15,8 millones de personas (un 87,5% más) en 50 años. Si observamos los grupos de edad quinquenales, el más numeroso en la actualidad es el de 35 a 39 años. En 2029 sería el de 50 a 54 y en 2064 el de 85 a 89 años.



**Figura 4.** Pirámide de población de España (INE 2014) <sup>2</sup>.

Durante la acción de envejecer se aumenta el riesgo de padecer enfermedades que van asociadas a la edad, como son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, o las enfermedades neurodegenerativas.

Según el estudio del Instituto Nacional de Estadística (INE 2014), las causas de muerte siguen siendo las mismas de los últimos años, ocupando las circulatorias de los primeros puestos. En la figura 5, podemos observar el orden de mayor a menor de las causas más frecuentes de muertes. En el año 2014, en las mujeres las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de defunción (32,8%) y los tumores la segunda (22,1%). En hombres, por grandes grupos de causa de muerte, los tumores ocuparon el primer lugar (33,4%) y las enfermedades del sistema circulatorio (26,6%) el segundo.

Aunque las enfermedades del sistema osteomuscular, se encuentran en las últimas posiciones, la consecuencia de la osteoporosis (que suelen ser las fracturas), es un aumento de la mortalidad con la edad mucho mayor, en aquellos sujetos que las han sufrido con respecto a los que no <sup>61</sup>.

Además el gran coste social y sanitario que supone la enfermedad en España se podría reducir a largo plazo si se consigue un diagnóstico precoz". En este sentido, el tratamiento global de la osteoporosis en este país supone un coste de más de 601,01 millones de euros al año, según la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).

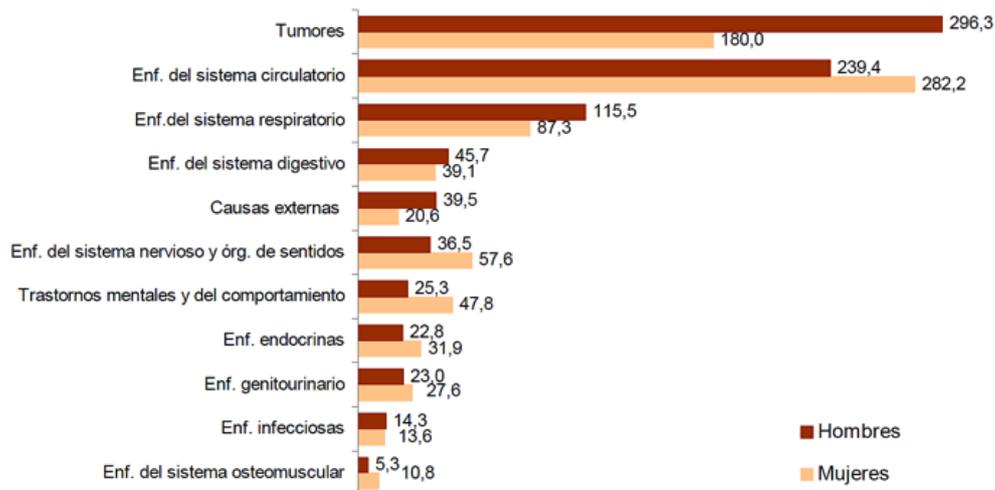


Figura 5. Defunciones según causas de muerte más frecuente 2014 (INE 2014).

### 3.3.1 Pacientes polimedicados

Es importante distinguir entre el proceso de envejecer y las enfermedades que asociamos con el envejecimiento, ya que si bien todas las personas envejecemos, no todas sufrimos necesariamente esas enfermedades asociadas con la edad.

Diversos factores, entre ellos los factores genéticos y la dieta, pueden influir sobre el envejecimiento así como en el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a este proceso.

El hecho de que las personas mayores sean más propensas a sufrir enfermedades crónicas, hace que tengan que tomar más medicamentos que la media. Los ancianos son el grupo poblacional que más medicamentos consume y por ello se trata del grupo más proclive a sufrir todos los efectos adversos que conllevan ese consumo. No solo son el target que más consume, sino que a este factor hay que sumarle que son los que más número de enfermedades sufren y por tanto los más polimedicados.

La polifarmacia asociada a pacientes de edad avanzada, que muchas veces se justifica por la gran variedad de enfermedades que les acompañan, supone un aumento de los factores adversos, de incumplimiento de tratamientos, y también de interacciones entre los diferentes fármacos. En los últimos años este consumo ha ido en aumento. Según la encuesta nacional de salud, si en el 1997 un 79,2% de personas mayores de 65 años había consumido medicamentos en las dos últimas semanas previas a la entrevista; en el 2003 esta cifra ya va por 86,4%, ascendiendo a 91,5% en mayores de 75 años <sup>1,3</sup>.

El consumo de fármacos suponen una causa de trastornos iatrogénicos en los ancianos, asociado muchas veces a una duplicidad terapéutica, dosis muy elevadas, numéricamente muchos medicamentos, o también a frecuentes errores de los ancianos al tomar los medicamentos, ya sea por trastornos de la memoria,

la visión, o la disminución de la destreza manual. Además existe el consumo inadecuado o automedicación no responsable, que conlleva a veces a un riesgo de dependencia de algunos medicamentos.

Los cambios fisiológicos que se producen en el organismo a partir de cierta edad, van a afectar a la farmacocinética del fármaco. Así la disminución de agua en el organismo, hace que para muchos fármacos, resulte más difícil eliminarlos. Además los riñones son menos eficaces a la hora de excretar los medicamentos, y al hígado le cuesta más metabolizarlos. Por esta razón, muchos fármacos permanecen más tiempo en el organismo de un anciano que de una persona joven, al final la coexistencia en el tiempo de varios medicamentos en el organismo desencadena la aparición de efectos secundarios.

### 3.4 EL FARMACÉUTICO Y SU FUNCIÓN

El papel del farmacéutico ha demostrado ser fundamental para lidiar con la polimedicación que viene asociada con las enfermedades crónicas y la edad. La atención farmacéutica vivió un hito importante en el 2001 con la publicación de un Consenso sobre la Atención Farmacéutica impulsado y coordinado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

En el consenso se asumió que la atención farmacéutica es el conjunto de servicios farmacéuticos orientados al paciente. En la práctica para conseguir los objetivos de la atención farmacéutica, se necesita que se establezca una buena relación entre el farmacéutico y el paciente, ya que ambos trabajaran juntos en identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan ir apareciendo en el tratamiento farmacológico <sup>137</sup>.

Las actividades que incluye la atención farmacéutica son:

- la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica

- prevención de la enfermedad
- educación sanitaria
- farmacovigilancia
- seguimiento farmacoterapéutico personalizado: responsabilizarse con el paciente de que el medicamento le va a hacer el efecto deseado por el médico que lo prescribió, por el farmacéutico que lo indicó. Así como estar atento para que a lo largo del tratamiento no aparezcan o aparezcan los mínimos problemas no deseados, y si aparecen resolverlos entre los dos o con ayuda de su médico <sup>136</sup>
- todas aquellas otras que se relacionan con el uso racional del medicamento

Es importante resaltar tres acciones que realizarán los farmacéuticos:

*Dispensación de especialidades farmacéuticas:* el paciente solicita un medicamento en concreto mediante una prescripción médica o sin ella (desea automedicarse). En ese caso el profesional no se limitará a entregará el medicamento solamente, sino que discriminará la posible existencia de problemas potenciales y lo acompañará de las instrucciones adecuadas para un uso correcto del medicamento.

*Consulta o indicación farmacéutica:* esta función será realizada por el farmacéutico en los casos en los que el paciente consulte acerca de un posible tratamiento para un problema de salud concreto. En cuyo caso se le dispensará el más adecuado o se le derivará al médico en caso de ser necesario.

*Seguimiento farmacoterapéutico personalizado:* este servicio se realizará con el objetivo de conseguir la máxima efectividad de los medicamentos que el paciente va a utilizar.

### 3.4.1 Adherencia al tratamiento

Si a la polifarmacia le añadimos la falta de adherencia a los tratamientos, que además, tiende a disminuir en el tiempo en tratamientos prolongados. Esto supone una traba más a la hora de conseguir una actuación correcta de los fármacos.

Las causas por las que se puede observar una falta de adherencia son diversas. Sin embargo en todas ellas el farmacéutico puede y debe intervenir para incrementar la adherencia al tratamiento y así mejorar la efectividad de los fármacos.

El papel del farmacéutico es fundamental para conseguir la correcta utilización de la medicación por parte del paciente. Preguntándole si la falta de adherencia es intencionada o no, analizando las creencias y preocupaciones del paciente sobre su mediación, cambiando el envasado de los fármacos, suministrándoles SPDs (sistema personalizado de dosificación), averiguando si el coste de la medicación supone un problema y considerar opciones para reducirlo, considerar el cambio de hora de tomar la medicación, discutir con el paciente acerca de los beneficios y efectos adversos de su tratamiento, así como los efectos a largo plazo de la medicación.

Vamos a definir la adherencia, los tipos que existen, así como los métodos para identificarla:

- **Definición de incumplimiento**

El cumplimiento se define como el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, el seguimiento de una dieta o ejecutar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica. Actualmente dicha definición se considera como un clásico, ya que engloba

muchos más factores además de la farmacoterapia <sup>68</sup>.

De todas maneras se apuesta más por usar el término adherencia y no el término cumplimiento, ya que al indicar adherencia se habla de un compromiso activo del paciente y no como un mero cumplidor de las prescripciones médicas, sino una persona autónoma que requiere de una alianza con el médico o farmacéutico, para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos <sup>66</sup>.

La prevalencia de incumplimiento en nuestro país se estima en un 40-70%. Este alto porcentaje de incumplimiento explica bastantes fracasos terapéuticos y es de suma importancia conocer sus motivos para mejorar el cumplimiento del tratamiento. Los estudios revisados tratan de informar sobre el elevado grado de incumplimiento en enfermedades crónicas concretas <sup>4</sup>.

Entre ellas se encuentran la falta de adherencia al tratamiento con bifosfonatos. En diferentes estudios se ha observado que el porcentaje oscila entre un 40-60 % de adherencia al tratamiento durante el primer año. Llegando a abandonar el tratamiento osteoporótico hasta un 50% de los pacientes antes de ese primer año.

El tratamiento debe ser mantenido en el tiempo durante un año para así reducir de manera significativa el riesgo de fractura en al menos tres años <sup>93</sup>.

Sin embargo, la falta de adherencia suele ser debido a que la enfermedad es asintomática y a que el tratamiento de primera elección son los bifosfonatos, fármacos complicados de administrar debido a su compleja rutina, y a sus efectos secundarios <sup>89</sup>. En cambio, se ha visto como la adherencia al tratamiento es significativamente mayor en pacientes a los que se les administra denosumab, ya que se hace vía subcutánea dos veces al año obteniéndose datos similares a con el alendronato en cuanto a una disminución rápida de los marcadores de resorción y por tanto una disminución del riesgo de fractura. Pero con la ventaja de que el

tipo de administración facilita muchísimo la adherencia y por tanto el cumplimiento <sup>95</sup>.

Estudios de bifosfonatos por vía oral versus vía intravenosa, no han visto mejorada la adherencia al tratamiento. Ya que una administración mensual ya sea vía oral o intravenosa da los mismos resultados de adherencia. El cambio se nota cuanto más se reduce la administración <sup>97</sup>.

- Tipos de incumplimiento

- Incumplimiento voluntario o intencionado (es el más frecuente y suele tener numerosas causas)
- Incumplimiento involuntario o no intencionado (olvido de tomas, error en la interpretación de las indicaciones)
- Que el paciente no adquiera el medicamento y no inicie nunca el tratamiento
- Que adquiera la medicación y retrase el inicio de la administración
- Que retrase la adquisición y el inicio del tratamiento
- Que comience el tratamiento y lo suspenda total o parcialmente antes de finalizar
- Que inicie el tratamiento y lo lleva a cabo de manera incorrecta

- Métodos para valorar el cumplimiento

- Métodos directos : estos métodos se basan en la determinación del fármaco, de un metabolito o de un marcador (por ej. riboflavina o bromuro sódico) en la sangre, orina o saliva del paciente. Son objetivos y fiables, pero también sofisticados y caros <sup>67</sup>.

- Métodos indirectos; aunque son menos fiables que los anteriores, también son más baratos y sencillos.

1. Recuento de comprimidos.
2. Cuestionarios directamente al paciente sobre su grado de cumplimiento.
3. Aparición de efectos secundarios.
4. Observación del resultado del tratamiento.

Se puede considerar incumplimiento si se observa que se cumple menos del 80% de las recomendaciones. En la bibliografía, son las personas mayores de 65 años y polimedicados las que presentan más riesgo de incumplimiento <sup>5</sup>.

Conocer muchas veces los motivos del incumplimiento en cada fase, nos puede servir para realizar acciones y recomendaciones concretas que ayuden a mejorar ese cumplimiento <sup>6</sup>. Sin cumplimiento, la efectividad de un fármaco, es decir, su eficacia real en las condiciones de la práctica clínica, es una incógnita <sup>67</sup>.

Por ello el interés por el estudio del cumplimiento de los tratamientos está adquiriendo últimamente una gran trascendencia y las investigaciones sobre el tema crecen de forma prácticamente exponencial <sup>67</sup>.

No sólo la falta de adherencia al tratamiento, sino que la polimedicación, los cambios fisiológicos propios de la edad, las alteraciones mentales, fisiológicas y sociales conllevan muchas veces a un problema relacionado con el medicamento (PRM) que causa o puede causar un resultado negativo asociado a la medicación (RNM).

Los problemas relacionados con el medicamento pueden ser: una administración errónea de un fármaco, características personales, conservación inadecuada, contraindicación, dosis/pauta y/o duración no adecuada, duplicidad, errores en la dispensación, errores en la prescripción, incumplimiento, interacciones, medicamento no necesario, otros problemas de salud que afectan al tratamiento, probabilidad de efectos adversos, problemas de salud insuficientemente tratado, y otros.

La clasificación de los resultados negativos de la medicación son:

- Necesidad
  - necesidad de medicamento (problema de salud no tratado); el paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita
  - no necesidad de medicamento (efecto de medicación innecesario); el paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
- Efectividad
  - inefectividad no cuantitativa; el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
  - inefectividad cuantitativa; el paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
- Seguridad
  - inseguridad no cuantitativa; el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
  - inseguridad cuantitativa; el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

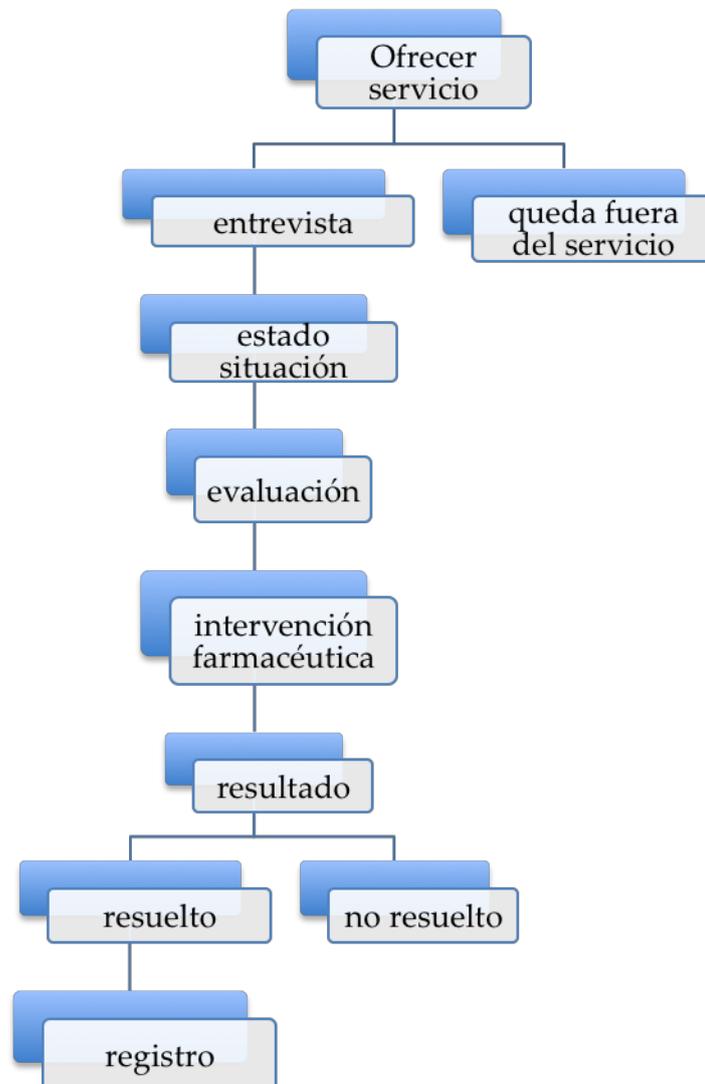
Todo ello según el Foro del Método Dáder de la Universidad de Granada (Método Dáder 2005).

Los objetivos del farmacéutico al realizar la atención farmacéutica y el

seguimiento farmacoterapéutico son los siguientes :

1. Detectar los PRM para la prevención y resolución de RNM.
2. Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de medicamentos con el fin de obtener resultados positivos en la salud.
3. Contribuir a la racionalización de los medicamentos, mejorando el proceso de uso de los mismos.
4. Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
5. Registrar y documentar la intervención profesional.

En la figura 6 podemos observar claramente los pasos a seguir por el farmacéutico al realizar la atención farmacéutica, para así poder cumplir los objetivos que nos hemos propuesto a la hora de realizar el seguimiento farmacoterapéutico.



**Figura 6.** Diagrama de flujo del servicio de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) (Consejo General de Farmacéuticos 2014) <sup>7</sup>.

Todo el servicio de atención y seguimiento farmacoterapéutico se debe a una creciente demanda de la sociedad por alcanzar el estado del bienestar social. No solo en el abordaje de las enfermedades, sino en un uso correcto de las herramientas que tenemos a nuestra disposición, así como una prevención en las interacciones y efectos adversos que muchas veces nos provocan esas herramientas.

Nuestro estudio se plantea para mejorar el uso seguro y efectivo de los medicamentos en personas mayores de 65 años, en la mayoría de casos polimedicados y con un tratamiento farmacológico con requisitos especiales de administración oral como es el uso correcto de los bifosfonatos.



## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**



## IV - MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional transversal prospectivo de un programa de atención farmacéutica en el Servicio de Reumatología del Hospital Morales Meseguer (Murcia) mejorado con educación sanitaria.

### 4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes citados en la consulta de reumatología del hospital Morales Meseguer. Se realizó atención farmacéutica en los pacientes tratados con bifosfonatos orales como parte de su medicación para el tratamiento de la osteoporosis.

#### 4.2.1 Criterios de inclusión

- Hombre o mujer.
- Pacientes de raza caucásica.
- Pacientes que accedan a participar en el estudio y que hayan firmado el consentimiento informado, según el modelo escrito adjunto en los anexos.
- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años que acudieron a la consulta de reumatología del hospital durante el período de estudio y que en ese momento iniciaban o estaban en tratamiento con bifosfonatos.
- Pacientes que no tengan mermadas sus capacidades de comunicación y/o

decisión.

- Pacientes que inicien o estén en tratamiento durante más de tres meses con algún tipo de bifosfonato de administración oral.

#### 4.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que acudieron a la consulta de reumatología y que estaban en tratamiento con otro tipo de medicamentos para la misma indicación, la osteoporosis.
- Pacientes no evaluables por una multiplicidad de causas, a criterio de la doctoranda, incluyendo registros incompletos, sospecha de errores de transcripción en la base de datos, sospecha no verificada de criterio de exclusión, etc.
- Pacientes que no accedan a participar en el estudio.
- Pacientes que tengan mermadas sus capacidades de comunicación y/o decisión.
- Mujer embarazada o en período de lactancia.

#### 4.3 PERÍODO DEL ESTUDIO

El período de estudio fue de septiembre de 2014 a septiembre de 2015. Tiempo necesario para conseguir realizar el estudio en una muestra de 100 pacientes.

#### 4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio fue realizado sobre 100 pacientes.

#### 4.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES RELACIONADAS CON LOS OBJETIVOS

##### 4.5.1 Variables independientes

###### 4.5.2.1. Variables sociodemográficas

- **Edad**, variable cuantitativa, número de años de la vida del paciente (Anexo 2).
- **Nivel de estudios**, variable cualitativa: sin estudios, estudios primarios, estudios secundarios, estudios superiores no universitarios, estudios universitarios, estudios universitarios superiores (Anexo 2).
- **IMC**, variable cuantitativa (Anexo 3).
- **Sexo**, variable cualitativa, hombre o mujer (Anexo 3).

#### 4.5.2.1. *Variables del tratamiento farmacológico del paciente*

- **Número de medicamentos**, medicamentos usados por el paciente en el momento del estudio, prescritos o no por un médico. Se midieron en dos tramos, los que tomaban hasta 5 medicamentos y los que tomaban 5 o más medicamentos (Anexo 2).
- **Número de enfermedades**, si el paciente tiene en el momento del estudio más enfermedades además de la osteoporosis. Dos grupos, el de menos de 3 enfermedades y el de más de 3 enfermedades (Anexo 2).
- **Médico prescriptor del medicamento**, se tiene en cuenta si ha sido el especialista, en este caso qué especialista ó el médico de familia (Anexo 6).
- **Tipo de bifosfonato prescrito**, conocer cuál fue el medicamento prescrito para la osteoporosis (Anexo 2).

#### 4.5.2 Variables dependientes

- **Grado de adhesión a la dieta mediterránea**, se realizó con un cuestionario validado, Estudio Dimerica (Anexo 4).
- **Grado de cumplimiento**, se realizó con un cuestionario validado, Test Morisky (Anexo 8): se mide el grado de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

- **Grado de depresión**, se realizó con un cuestionario validado,

Test Beck (Anexo 9).

- **Grado de salud bucodental**, se realizó un cuestionario acerca de los hábitos bucales de los pacientes, con preguntas que consideramos necesarias para obtener datos que respondan a nuestros objetivos (Anexo 10).

#### 4.6 ENCUESTAS

##### **Encuesta de Salud**

Es una encuesta que evalúa las variables sociodemográficas como son el sexo, la talla, el peso y el índice de masa corporal (Anexo 3). La encuesta también valora los hábitos de vida saludable como son: si es o no fumador, el tipo de ejercicio físico que realizan, el tiempo que dedican a realizarlo, si son vegetarianos, si toman suplementos nutricionales, y si padecen enfermedades como hipertensión, diabetes, colesterol...

Fueron preguntas con respuestas cerradas, sin posibilidad de libre interpretación, para así conseguir establecer un perfil de salud de la población que vamos a encuestar.

## Depresión

El Inventario de Depresión de Beck (BDI) es una encuesta validada que hemos utilizado en este estudio, ya que se ha convertido en uno de los cuestionarios más utilizados en países donde hay una mayor producción de artículos científicos psicológicos <sup>140</sup>.

El BDI tiene varias versiones:

- BDI-IA
- BDI-II
- versiones breves:
  - versión breve de 13 ítems del BDI
  - dos versiones breves del BDI-IA
  - versión breve del BDI-II para atención primaria o pacientes médicos

Aunque se considera uno de los instrumentos de la evaluación psicológica de la depresión más utilizado <sup>141</sup>, no fue hasta el año 2011 cuando se publicó la adaptación española del BAI (Beck Anxiety Inventory) y la constatación de sus buenos índices de fiabilidad y validez en clínicas españolas <sup>142</sup>.

La adaptación española está basada en estudios acerca de la validez de criterio, su capacidad discriminante y convergente, la fiabilidad de consistencia interna de las propiedades psicométricas y la validez factorial. Dicha adaptación española por tanto muestra una buena capacidad para medir los síntomas de ansiedad tanto su presencia y gravedad, con índices son mucho más similares al original con respecto a otras adaptaciones en otros países <sup>140</sup>.

El BDI es un tipo de encuesta que se pueden responder en 5-10 minutos y que su corrección es tan fácil y rápida que puede realizarse en 1-2 minutos, así que se puede plantear como un método para monitorizar los progresos del paciente y evaluar los resultados de la terapia.

“El BDI consta de 21 ítems para evaluar la intensidad de la depresión. En cada uno de los ítems el sujeto tiene que elegir aquella frase entre un conjunto de cuatro alternativas, siempre ordenadas por su gravedad, que mejor se aproxima a su estado medio durante la última semana incluyendo el día en que completa el inventario. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida. La puntuación total de los 21 ítems varía de 0 a 63. En el caso de que el sujeto elija más de una alternativa en un ítem dado, se considera sólo la puntuación de la frase elegida de mayor gravedad”<sup>153</sup>. En el Anexo 9 podemos ver los 21 ítems con sus correspondientes respuestas.

Se emplean distintos puntos de corte e intervalos para definir los niveles de gravedad de la depresión, como pueden observarse en la tabla 9.

**Tabla 9.** Puntuaciones de corte que definen diferentes niveles de gravedad de sintomatología ansiosa y depresiva<sup>142</sup>.

Puntuación	Grado de Depresión
0-7	Depresión mínima
8-15	Depresión leve
16-25	Depresión moderada
26-63	Depresión grave

Estas puntuaciones fueron totalmente adaptadas para la versión española del BDI<sup>140</sup>. No existe un consenso sobre los puntos de corte, sobretodo a la hora de

diferenciar entre una depresión mínima y leve, pero si que se llegan a unificar criterios en cuanto a la moderada y grave.

### **Hábitos Alimentarios**

Se hicieron preguntas sobre preferencias alimentarias, para poder seguir describiendo el perfil de la muestra poblacional. Así como para poder obtener respuestas acerca de los factores de riesgo más comunes en la osteoporosis, como son la ingesta de café y de bebidas alcohólicas (Anexo 5).

Se tomaron datos acerca del tipo de lácteos que consumían, o la cantidad y tipo de pescado, para seguir perfilando la muestra. Todo con preguntas también validadas por el estudio DIMERICA <sup>145</sup>.

### **Dieta Mediterránea**

La dieta mediterránea tradicional se caracterizará por un alto consumo de cereales, frutas, verduras y legumbres, así como un alto consumo de aceite de oliva. La ingesta de lípidos saturados será baja, así como lo es la ingesta de carnes y de aves de corral. En cambio la ingesta de pescado será moderadamente más alta al igual que la ingesta de lácteos. El consumo de alcohol será regular pero principalmente durante las comidas <sup>145</sup>. La encuesta sobre adherencia a la dieta mediterránea se hizo en base a 15 preguntas. Para crear una puntuación acerca de ese cumplimiento de la dieta, se procedió a examinar las preguntas y a dar una puntuación de uno a las siguientes preguntas <sup>144</sup>:

- Pregunta 1. El consumo de cereales  $\geq 5$  porciones al día

- Pregunta 2. El consumo de frutas  $\geq 3$  porciones al día
- Pregunta 3. El consumo de legumbres  $\geq 2$  porciones a la semana
- Pregunta 4. EL consumo de verduras  $\geq 2$  porciones al día
- Pregunta 5. El consumo de pescado  $\geq 3$  porciones a la semana
- Pregunta 6. El consumo de carne de aves  $1 \leq$  porciones a la semana  $\leq 4$
- Pregunta 7. El consumo de carne roja  $1 \leq$  porciones a la semana  $\leq 4$
- Pregunta 8. El consumo de derivados lácteos 3-4 porciones al día
- Pregunta 9. El consumo de diferente aceites, preferiblemente el de oliva
- Pregunta 10. El uso de aceite de oliva para cocinar. Uso diario
- Pregunta 11. El consumo de frutos secos  $> 1$  porción a la semana
- Pregunta 12. El consumo de bollería  $< 1$  porción a la semana
- Pregunta 13. El consumo de huevos  $< 1$  huevo a la semana  $< 7$
- Pregunta 14. El consumo de embutido  $< 2$  a la semana
- Pregunta 15. El consumo de vino tinto  $> 1$  vaso a la semana

La puntuación total se multiplicó por diez y se dividió por quince para obtener un valor de diez. El valor resultante representará la adherencia a la dieta mediterránea de la siguiente manera:

- Puntuación  $< 5$ : *Mala Adherencia* a la dieta mediterránea, requiere mejorar los hábitos alimentarios.
- Puntuación 5-7: *Adherencia Media* a la dieta mediterránea, que siempre puede mejorarse con pequeñas modificaciones.
- Puntuación  $> 7$ : *Buena Adherencia*

Nuestro modelo de encuesta fue una adaptación de la encuesta validada por el estudio DIMERICA <sup>145</sup>.

**Bolsa de medicamentos**

Se utilizó el método Dader como base para realizar las preguntas sobre los medicamentos que tomaban los pacientes <sup>157</sup>:

1. ¿Toma el medicamento?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende conocer si el paciente usa el medicamento actualmente y de manera habitual.
2. ¿Para qué lo toma?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende establecer si el paciente conoce el problema de salud que está tratando el medicamento.
3. ¿Quién se lo prescribió?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende conocer el destinatario de futuras intervenciones.
4. ¿Desde hace cuánto tiempo toma el medicamento?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende conocer cuando se prescribe el medicamento por primera vez. Será la fecha de inicio de un tratamiento, o la fecha en la que se produjo alguna modificación sobre el tratamiento ya en curso, como puede ser un cambio de la dosis, pauta, vía de administración, etc.
5. En este punto, también es conveniente preguntar ¿hasta cuándo debe tomarlo? y observar si el paciente piensa dejar de tomar el medicamento o si modificará algunos aspectos anteriores. Pero esta pregunta la omitimos de nuestro test, ya que la consideramos que está englobada en el test de Morisky sobre cumplimiento que ya realizamos.
6. ¿Cuánto toma?. Coincide con nuestro test, y permite establecer que cantidad de medicamento (un comprimido, medio, dos, un sobre...) es la que el paciente

toma cada vez que debe tomarse una dosis. Nos permite definir, la frecuencia y duración del tratamiento así como la distribución de las tomas a lo largo del día. De cada uno de ellos se obtendrá información sobre como está actuando el paciente.

7. ¿Se olvida alguna vez de tomarlo? Si se encuentra bien, ¿deja de tomarlo alguna vez?, y ¿si le sienta mal?. Estas preguntas no hizo falta hacerlas, ya que van encaminadas a conocer como es el cumplimiento del paciente al tratamiento, ya fueron realizadas con el test de Morisky.
8. ¿Cómo le va?, ¿nota el efecto?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende conocer cómo percibe el paciente que el medicamento le puede estar haciendo efecto. Se le solicitó al paciente más bien una descripción de la evolución de los signos y síntomas que asocia al efecto del medicamento.
9. ¿Cómo lo utiliza?, ¿alguna dificultad en la administración del medicamento?, ¿conoce alguna precaución de uso?. Coincide con nuestro test, y con estas preguntas se pretende saber más acerca de la forma de uso y administración del medicamento. Tanto su conocimiento y cumplimiento sobre la manera de administrar el medicamento, tanto la vía de administración, como sus posibles dificultades, así como situaciones especiales a tener en cuenta acerca del medicamento que se está tomando.
10. ¿Nota algo extraño relacionado con el medicamento?. Coincide con nuestro test, y con esta pregunta se pretende establecer la percepción que el paciente tiene sobre si el medicamento es seguro. Viendo si hay alguna relación entre las enfermedades que sufre y la ingesta del medicamento.

### **Interacciones**

Se tuvo en cuenta cuales son los principales alimentos y suplementos nutricionales que interactúan con los bifosfonatos de administración oral, y se procedió a obtener respuestas que abarcasen la misma línea temporal, todo ello recogido en el Anexo 7. No sólo se tenía en cuenta si los alimentos eran ingeridos antes y/o después del medicamento, sino cuánto tiempo dejaban pasar antes y después de la ingesta del bifosfonato.

Se basó tanto en derivados lácteos, como cereales integrales, muesli, salvado de avena, suplementos de hierro, laxantes y uso de antiácidos.

### **Test Adherencia**

El test utilizado para el estudio sobre incumplimiento del tratamiento fue el Test de Morisky-Green, se pueden ver las correspondientes preguntas y respuestas en el Anexo 8. Originalmente fue desarrollado por Morisky, Green y Levine para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial <sup>154</sup>.

Consiste en un test con cuatro preguntas, en las que sólo se puede contestar con un sí o un no. De esta forma se reflejará perfectamente la conducta que tiene el enfermo respecto al cumplimiento. El paciente lo consideramos cumplidor si responde de forma correcta a las 4 preguntas, es decir, de la siguiente manera: No/Sí/No/No.

Existe otra variante del test, en la cual la segunda pregunta es modificada para permitir que la respuesta correcta sea «no», y así se consigue que para ser cumplidor se tenga que responder a las 4 preguntas de la misma manera: No/No/No/No. La pregunta reformulada es: ¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?<sup>156</sup>. Pero no se optó por ese modelo.

Este tipo de test tiene la ventaja, además de deducir si el paciente es o no cumplidor, nos da información acerca de las causas de ese incumplimiento, pudiendo así obtener más resultados y tratar de manera más adecuada al paciente.

### **Salud Bucodental**

Debido a la creciente preocupación por la osteonecrosis maxilar secundaria a bifosfonatos potentes, fue importante incluir una serie de preguntas referentes a la salud bucodental y los conocimientos que estos tiene sobre esta reciente enfermedad. La encuesta sobre el examen bucodental de la muestra poblacional, se basó en encontrar respuestas a los objetivos planteados en el comienzo del estudio (Anexo 10).

La encuesta consta de preguntas con respuestas cerradas (sí o no), para evitar divagaciones. De esta forma podíamos obtener respuestas claras y concisas a nuestros planteamientos, y así poder afrontar mejor como proceder a mejorar el conocimiento y educación de los pacientes.

En esta encuesta se pretende conocer si el médico, y qué médico, le ha recomendado al paciente que acudiera al odontólogo antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Además se pretende valorar si el paciente conoce el riesgo al que se somete por una cirugía bucodental estando en tratamiento con bifosfonatos.

De esta forma, se procedía a intervenir y realizar la atención farmacéutica *in situ*, según fueron sus respuestas, para así intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los riesgos asociados a los bifosfonatos.

#### 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables a estudio se han registrado en una base de datos creada con el programa Microsoft Office Excel® versión 2010 (<http://office.microsoft.com/es/buy/redir/XT101865042.aspx>) y diseñada expresamente para este trabajo. El programa informático utilizado para realizar el análisis gráfico y estadístico fue el IBM SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos) (<http://www947.ibm.com/support/entry/portal/support>).

Para realizar el análisis estadístico, en primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las principales variables recogidas de los pacientes. Para las variables cualitativas se determinaron frecuencias absolutas y relativas (n y %), y para las cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media), medidas de posición y localización (mínimo y máximo, mediana, cuartiles) y medidas de dispersión (desviación estándar, DE).

A continuación, para comparar las variables se realizó un ANOVA en el caso de variables cuantitativas, y un análisis de regresión simple mediante el test  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas.

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de las intervenciones farmacéuticas, así como de la vía de comunicación, aceptación de la intervención y resolución y/o control de los RNM, donde se determinaron frecuencias absolutas y relativas (n y %).

Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando  $p < 0.05$ .

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Todos los sujetos participantes fueron informados por el investigador responsable, mediante el correspondiente consentimiento informado (Anexo 1),

sobre las características y naturaleza del estudio, sus objetivos y su forma de participación, los datos que se van recoger, así como del carácter voluntario de la misma y de la posibilidad de retirarse voluntariamente en el momento que así lo desee, sin que por ello se altere la relación con el farmacéutico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Los elementos que están incluidos en el consentimiento informado son:

- Los objetivos del estudio.
- El procedimiento y la forma de participar.
- Los posibles riesgos.
- Los posibles beneficios.
- La difusión de la información de los resultados del estudio en medios científicos, siempre sin facilitar ningún dato que haga que se pueda identificar de alguna manera al participante.
- Confidencialidad absoluta de la información obtenida, con fines estrictamente de investigación. Los datos estarán sometidos a la ley 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD).
- Derecho del participante a recusarse o a desistir en cualquier momento del estudio, ya que son libres de abandonar su participación en la investigación en cualquier momento.



## V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA POBLACIONAL.

Las características sociodemográficas estudiadas de la población de estudio fueron: la edad, el sexo, nivel de estudios e índice de masa corporal (IMC).

En cuanto a la edad, todos los pacientes seleccionados para el estudio fueron mayores de 18, tal y como se estableció en los criterios de inclusión. Como se puede ver en la tabla 10, la población estudiada presentó las siguientes características: la edad mayoritaria en el estudio fue de 66 a 75 años con un 46%, los mayores de 76 años supusieron un 29% y un 24% fueron los pacientes con edad entre 40 y 65 años.

La edad promedio fue de 66-75 años, similar a la reportada en estudios parecidos <sup>88,159,214</sup>. La edad avanzada supone un factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de prescribir un bifosfonato. Walter y col <sup>267</sup> demostraron como a mayor edad, incrementa la prevalencia de osteoporosis en ambos géneros. Lo que nos lleva a reflexionar, que dicha enfermedad es muy frecuente, y si la esperanza de vida va en aumento, eso supone un gran reto, debiéndose tomar medidas preventivas, para que no se vea incrementada esa prevalencia.

Mas y col <sup>275</sup> detectaron también que la edad asociada con la osteoporosis, fue de entre todos los factores de riesgo que estudiaron, el que obtenía la correlación más clara. Aumentando la prevalencia de la enfermedad en cada década de años.

En cuanto al sexo, según los criterios de inclusión, la muestra poblacional podía incluir tanto hombres como mujeres. Sin embargo, el porcentaje de participación de mujeres fue mucho más alto, como se puede ver en la tabla 10, un 96% de la muestra poblacional fueron mujeres posmenopaúsicas. Estos datos nos

confirman que es el sexo femenino el que sufre mayoritariamente de osteoporosis. En la posmenopausia los niveles hormonales disminuyen, haciendo que la pérdida de densidad mineral ósea sea superior en mujeres que en hombres.

Otros estudios también han observado que durante la menopausia se produce una mayor prevalencia de osteoporosis <sup>88,159,216</sup>. Por tanto, el sexo femenino es una constante en muchos estudios al igual que en el nuestro, ya que es uno de los factores de riesgo de sufrir osteoporosis. Hermoso de Mendoza y col <sup>58</sup> en su estudio observa como la edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar una osteoporosis, pero que a su vez está fuertemente relacionado con la menopausia en la mujer. En cambio en el hombre si que la edad es un factor de riesgo específico. Disminuyendo la prevalencia de osteoporosis entre ambos géneros a medida que aumenta la edad. Siendo la proporción de mujer/hombre de 2:1 por encima de 75 años, a diferencia de cuando esa edad es menor, que la proporción va de 8:1. Por tanto si hay diferencias en cuanto al género, pero esas diferencias van disminuyendo a medida que aumenta la edad.

El nivel de estudios mayoritario en la muestra poblacional fue el grupo “sin estudios” con un 78 % de los casos, seguido de “los estudios primarios” con un 10,9%, y el mismo porcentaje de pacientes con “estudios superiores”. Por lo tanto nos encontramos ante una población que mayoritariamente puede presentar dificultades para leer, escribir o comprender los prospectos e indicaciones que vienen con los medicamentos, ver Tabla 10.

La última característica sociodemográfica, fue el IMC, ya que se considera factor de riesgo de osteoporosis un IMC inferior a 19 Kg/m<sup>2</sup> <sup>139</sup>. Como se puede ver en la tabla 10, el 39% de los pacientes incluidos en muestra poblacional muestran un IMC entre 19-25 Kg/m<sup>2</sup>, el cual es un valor indicativo de normopeso. Arana-Ari y col <sup>274</sup> obtienen en su estudio un valor similar con un 40,8% de su muestra con normopeso.

El 38% de nuestros pacientes presentan sobrepeso, que puede tener un efecto protector sobre la densidad mineral ósea debido a que el tejido adiposo acumula muchos estrógenos endógenos lo que supone una gran fuente de estrógenos en plena postmenopausia, y también porque el tejido adiposo atenúa los traumatismos frente a una caída y posible fractura <sup>158,181,182</sup>.

Walter y col <sup>267</sup> demostraron una relación inversa, estadísticamente significativa, entre el IMC y la prevalencia de osteoporosis. Evidenciaron que en la población en estudio, incluyendo a hombres y mujeres, a mayor índice de masa corporal, la prevalencia de osteoporosis disminuyó. Mas y col <sup>275</sup> obtuvieron a su vez una mejora en la zona lumbar y cuello del femur asociado al sobrepeso tanto en hombres como en mujeres. Por otro lado López y col <sup>268</sup> observaron como el descenso de peso y las diferentes dietas iban asociadas con una pérdida ósea. Tirosh y col <sup>270</sup> también concluyeron que las dietas de pérdida de peso van asociadas con una pérdida de densidad mineral ósea.

En nuestro estudio, el 73% ha realizado alguna vez una dieta, y el 93% está ahora mismo realizando una dieta. López y col <sup>268</sup> se pronuncian sobretodo acerca de dietas estrictas, como en las que se aumenta la ingesta de proteínas y se disminuyen los hidratos de carbono, lo que en ocasiones causa acidosis metabólica, que ya vimos con anterioridad que se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea. Al igual que ese aumento de la ingesta de proteínas aumenta la eliminación de calcio. Además las dietas estrictas disminuyen muchas veces la ingesta de ciertos nutrientes importantes para la salud ósea, como el calcio y la vitamina D. La disminución de la masa grasa, produce una disminución de los estrógenos circulantes, estimulándose así la actividad de los osteoclastos y provocando la resorción ósea.

En nuestro caso, aunque el 93% de la muestra poblacional decía estar haciendo dieta, se consultó acerca de sus hábitos alimentarios así como de su adherencia a la dieta mediterránea para observar cuan estricta era su alimentación

y por tanto el grado de afectación a su osteoporosis.

Paradójicamente Bosy-Westphal y col <sup>269</sup> además de corroborar la misma relación inversa entre peso y densidad mineral ósea, observaron como los pacientes con más sobrepeso aún con mayor densidad mineral ósea, la obesidad se asociaba con mayor riesgo de fracturas. Ya que, al igual que se ha observado como el descenso de masa grasa está relacionada con el descenso de densidad mineral ósea, también se ha observado como un descenso de la masa muscular se asocia con una pérdida de densidad mineral ósea.

Hunter y col <sup>271</sup> observan dicha asociación. Por tanto las estrategias dietéticas en el manejo de la obesidad deben ir encaminadas a la pérdida de peso con el mantenimiento o la menor pérdida posible de masa muscular. Ya que por otro lado el exceso de grasa aumentaría la morbilidad cardiovascular. Esto puede conseguirse con modificaciones en el patrón dietético, o bien, mediante la realización de ejercicio físico regular de manera concomitante al desarrollo del plan dietético.

**Tabla 10.** Descripción de la muestra poblacional en función de las variables sociodemográficas

Variables		Porcentaje Válido %
Edad (años)	40-65	24
	66-75	46
	Mayor 76	29
Sexo	Mujer	96

	Hombre	3
Nivel de estudios	Sin estudios	78
	Estudios primarios	11
	Estudios secundarios	5
	Estudios superiores no universitarios	1
	Estudios universitarios	4
	Estudios universitarios superiores	1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Menor 18,5	3
	18,5-24,9	39
	25-29,9	38
	30-34,9	14
	35-39,9	5
	Mayor 40	1

## 5.2 DATOS DE LA ENCUESTA DE SALUD

La encuesta de salud recoge información acerca de: hábito tabaquico, el tipo de ejercicio físico que realizan, el tiempo que dedican a realizarlo, si son vegetarianos, si toman suplementos nutricionales, y si padecen enfermedades como hipertensión, diabetes o colesterol.

El 80% de los pacientes son no fumadores, por tanto podemos descartar el tabaco como factor de riesgo a la hora de influir en la osteoporosis en nuestra

muestra poblacional. El hábito tabáquico aumenta la pérdida ósea y disminuye la absorción intestinal de calcio<sup>161</sup>. El porcentaje de exfumadores es superior al de fumadores, seguramente porque llegada cierta edad, los médicos recomiendan eliminar el tabaco, debido a que es el factor de riesgo más común de numerosas patologías (Tabla 11).

**Tabla 11.** Descripción de uno de los factores de riesgo de la osteoporosis, el hábito tabáquico.

Variables		Porcentaje Válido %
Fumador	SI	7
	NO	80
	Ex Fumador	13
¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	Ninguno	92
	Solo ocasionalmente	1
	Menos de 5 al día	3
	Entre 5-20 al día	4
Tiempo en años fumando	5 años	1
	5-10 años	4
	10-15 años	1
	15-20 años	2
	Más de 20 años	0

Kral y col <sup>161</sup> observaron en su estudio la asociación entre consumo de tabaco y pérdida densidad mineral ósea, usando una muestra poblacional anciana. Relacionando el daño que el tabaco provoca, a la mala absorción de calcio que tienen los fumadores respecto a los no fumadores. Esa disminución en la absorción a causa del tabaco, se confirmó al obtenerse una diferencia significativa entre la muestra que fumaba y tenía su absorción disminuida y la que no fumaba. Guerra y col <sup>278</sup> también obtienen una relación directa entre la pérdida de masa ósea y el consumo de tabaco que asocian al efecto tóxico directo del tabaco, el cual no sólo disminuye la absorción intestinal de calcio, sino que disminuye la actividad osteoblástica del hueso además de tener un efecto antiestrogénico.

Hoidrup y col <sup>272</sup> observan como el mayor consumo de tabaco va asociado a un mayor riesgo de fractura de cadera. Además concluyen que el 19% de todas las fracturas de cadera se podrían evitar si el consumo de cigarrillos fuera eliminado en su muestra poblacional. Con la consiguiente morbilidad que ello conlleva.

Al igual que el estudio de Law y col <sup>273</sup> donde observaron que el riesgo de fractura de cadera era de un 17% en la muestra fumadora a los 65 años de edad, y como ese porcentaje iba aumentando en cada década de vida. Aunque cabe resaltar que Law y col <sup>273</sup>, también observaron en su estudio de alto número de muestra poblacional, que el mayor riesgo de baja densidad mineral ósea asociada al consumo de tabaco tuvo lugar en mujeres posmenopáusicas, en cambio no se encontró diferencia en el grupo de mujeres premenopáusicas fumadoras y no fumadoras. Por lo que no se puede considerar un factor de riesgo independiente, sino que va ligado a la pérdida de estrógenos que se produce después de la menopausia.

No solo el tabaco se considera factor de riesgo, la falta de ejercicio físico supone también una disminución en la densidad mineral ósea. El ejercicio físico que realiza nuestra muestra poblacional, es un valor mejorable, siendo el 48% el que camina o sube y baja escaleras todos los días, ver tabla 12. Al igual que en el

estudio de Arana-Ari <sup>274</sup> donde el 40% realizaba actividad física de manera activa. Esto nos indica que la mitad de la muestra es conocedora de la importancia que supone la actividad física diaria para un buen mantenimiento de la salud, no solo por mantener un IMC adecuado, sino también para cuidar la salud de los huesos.

Sobre el tiempo empleado a diario en realizar esas actividades, se observa que un 32% invierten una hora y media en realizar la actividad física y un 27% media hora. El 18% restante dedican menos de media al día. Hatori y col <sup>276</sup> observaron que con 30 minutos tres veces a la semana se conseguía prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en una muestra como la nuestra de mujeres posmenopáusicas. Así que el 59% de nuestra población en estudio consigue que la actividad física influya positivamente en el desarrollo óseo.

En cuanto al tipo de ejercicio físico que practicaban, caminar fue una de las actividades mayoritarias. Es uno de los mejores ejercicios porque se puede realizar casi en cualquier sitio, no requiere un equipamiento especial, es sencillo y permite ejercitar un gran número de músculos del organismo. Presenta poco riesgo y mejora la postura y el equilibrio. Se recomienda caminar al menos 2 Km al día para aumentar la densidad mineral ósea. En caso de que el ejercicio diario no sea posible se debe entonces caminar por lo menos de 3 a 4 días por semana, en sesiones de 30 a 45 minutos<sup>160</sup>.

También mencionaron que suben y bajan mucho escaleras, debido a la estructura de sus viviendas. Constituye un ejercicio aeróbico, que puede realizarse en cualquier momento del día. Les reporta beneficios como: disminuir el colesterol y la presión arterial, fortalecer los huesos, mejorar la circulación y el tono muscular así como ayudar a quemar calorías (Tabla 12). Dalsky y col <sup>277</sup> Destacaron que los ejercicios de carga consiguen también aumentar la densidad mineral ósea de manera significativa. Así que debemos de dar más opciones de actividad física a nuestra muestra poblacional para incrementar el número de pacientes que lo practica.

**Tabla 12.** Descripción de la actividad física

	VARIABLES	Porcentaje Válido %
Tiempo que dedica a realizar ejercicio físico	Todos los días	48
	4-5 veces por semana	8
	2-3 veces por semana	22
	No	22
	Mas de 2 horas	0
	2 horas	2
¿Cuántas horas al día hace ejercicio físico?	1 hora y media	32
	Media hora	27
	Menos de media hora	18

En cuanto al estado general de salud de la población del estudio (Tabla 13), el 61% de pacientes no presentan hipercolesterolemia, probablemente debido a que la mayoría realiza ejercicio de manera regular, y la actividad física mejora el perfil lipídico<sup>160</sup>. Sin embargo, el 38% de pacientes sufre de hipercolesterolemia y está en tratamiento farmacológico con estatinas, considerándose este grupo farmacológico como herramienta terapéutica para la osteoporosis, ya que ejercen un factor protector<sup>147</sup>.

En cuanto a los triglicéridos, un 96% de pacientes no sufre esta patología, siendo por tanto descartado el tiempo en años que lo padecen, ya que es bajísimo.

El 89% de los pacientes no eran diabéticos, por lo tanto la diabetes no sería un factor de riesgo en nuestra muestra poblacional, ya que la salud ósea está comprometida con la diabetes, y aunque la baja densidad mineral ósea suele asociarse con la diabetes *mellitus* de tipo I, la diabetes *mellitus* de tipo II que suele afectar a este rango de edad, aumenta el riesgo de ciertas fracturas osteoporóticas

148 .

Respecto a la hipertensión, el 60% de los pacientes son hipertensos, estimándose el número de años que sufren la patología entre los 5 y los 15 años. Tanto la hipertensión como la osteoporosis son dos patologías con mucho en común. Ambas patologías aumentan con la edad, afectan fundamentalmente a las mujeres, son de elevada prevalencia y presentan complicaciones a largo plazo, unas de tipo cardiovascular y la otra aumentando el riesgo de fracturas. Además ambas se pueden beneficiar de una dieta baja en sodio, ya que en otros estudios como el de Carbone y col <sup>176</sup> se ha observado que las mujeres posmenopáusicas con una dieta baja en sodio vieron reducido también un biomarcador del recambio óseo, por lo que resulta beneficioso para la salud ósea.

La ingesta de sodio, reflejada por la relación Na/Cr urinario, se ha observado que vincula la presión arterial con la osteoporosis, es decir, a menos ingesta de sodio mayor densidad mineral ósea. Tanto los estudios de Woo y col <sup>177</sup> como los de Remer y col <sup>219</sup> han observado como las personas que reducen la ingesta de sodio a 1 o 2 gramos al día, disminuyen sus necesidades de calcio en una media de 160 miligramos por día. Por lo que debemos fomentar entre los pacientes de nuestra muestra a intentar evitar aperitivos salados y alimentos enlatados con adición de sodio, y reducir al mínimo el uso de sal en la cocina y en la mesa. La disminución de la ingesta de sodio va a suponer sólo ventajas, tanto en lo que respecta a la hipertensión, como a la osteoporosis.

En el estudio de Nordin y col <sup>220</sup> se observó además que la excreción de calcio debido a esa ingesta de sodio era mucho mayor en mujeres menopáusicas que en las que no. Todo ello hace que tengamos que tener especial cuidado en mantener la hipertensión de nuestros pacientes controlada así como una dieta baja en sodio, para así tampoco perjudicar a la osteoporosis que también sufren.

Varios autores han observado que las mujeres hipertensas menopáusicas presentan una mayor prevalencia de osteoporosis que las normotensas<sup>162</sup>. Por ello, podemos considerar que en nuestra muestra poblacional la hipertensión es un factor de riesgo para la osteoporosis (Tabla 13).

Además no sólo es un factor de riesgo de la osteoporosis, sino que este tipo de problema de salud, va a ir asociado con una alta morbilidad en mujeres de edad avanzada. Tanto en el estudio de González y col <sup>217</sup>, como en el de Campillo y col <sup>218</sup>, la hipertensión se asocia con una complicación del sistema cardiovascular que aumenta la morbilidad de la persona. Y es de las causas más comunes de morbilidad seguida también de la osteoporosis.

**Tabla 13.** Descripción del estado general de salud de la muestra poblacional

Variables		Porcentaje Válido %
¿Tiene el colesterol alto?	SI	38
	NO	61
	No sabe	1
Tiempo en años con colesterol	5 años	18
	5-10 años	11
	10-15 años	6

	15-20 años	3
	Más de 20 años	0
¿Tiene los triglicéridos altos?	SI	3
	NO	96
	No sabe	1
Tiempo en años con triglicéridos	5 años	0
	5-10 años	2
	10-15 años	0
	15-20 años	1
	Más de 20 años	0
¿Es diabético?	SI	10
	NO	89
Tiempo en años con diabetes	5 años	7
	5-10 años	1
	10-15 años	1
	15-20 años	0
	Más de 20 años	1
¿Tiene hipertensión?	SI	59
	NO	40
	No sabe	1
Tiempo en años con hipertensión	5 años	21
	5-10 años	14
	10-15 años	14
	15-20 años	8
	Más de 20 años	2

En la encuesta también se evaluaron los hábitos nutricionales de la población de estudio. Como se puede ver en la Tabla 14, el 92% de los pacientes no son vegetarianos. Un 8% realizaba este tipo de dieta, en la que evitan comer carne, pescados, mariscos y cualquier alimento que los contengan. Estos resultados nos indican que nuestra muestra poblacional no debe tener carencias nutricionales, asociadas frecuentemente al mal seguimiento de la dieta vegetariana. Es importante tener en cuenta que si el consumo de carne es muy elevado, es decir, si se incrementa la ingesta de proteínas se aumenta la pérdida urinaria de calcio. Por tanto, de nada servirá una dieta rica en calcio, si se favorece su eliminación como consecuencia de una dieta hiperproteica.

En el estudio de Remer y col <sup>219</sup> se observa como las proteínas al tener una gran cantidad de aminoácidos con azufre, sobretodo cistina y metionina, se convertirá ese azufre en sulfato que tenderá a acidificar la sangre y provocar una mayor filtración de calcio por los riñones a la orina, como consecuencia del intento por neutralizar esos ácidos.

Así que por tanto cabe recordar que no sólo es importante una adecuada ingesta de calcio sino que es igual de importante prevenir la pérdida de calcio. Abelow y col <sup>221</sup> observaron además como la incidencia de fractura de cadera en mujeres menopáusicas va asociada con una dieta alta en proteína animal.

En nuestro estudio por tanto tendremos que ver cuál es el consumo de ese tipo de proteínas, ya que a priori al tener sólo un 8% pacientes vegetarianos, no podemos descartar entonces que se esté dando un alto consumo de proteínas animales que afecten a la depleción de calcio.

En cuanto a los suplementos vitamínicos y los alimentos funcionales (leches y margarinas enriquecidas, prebióticos, probióticos, etc...) observamos que un 24% de la muestra poblacional consume suplementos vitamínicos y un 22% consume alimentos funcionales. El 5% de los pacientes consume alimentos

funcionales ocasionalmente. Por lo tanto podemos concluir que aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes consume suplementos nutricionales y utilizan en su dieta alimentos funcionales (tabla 14). Silveira y col <sup>279</sup> en su estudio destacan que el consumo de alimentos funcionales, como los que contienen fitoestrógenos, ayudan a reducir la osteoporosis al tener una estructura similar a los estrógenos y comportarse funcionalmente como ellos. Las legumbres, y en especial la soja es el alimento natural que más fitoestrógenos contiene, pero en el mercado nos encontramos con margarinas y leches, transformadas en alimentos funcionales que lo incluyen en su composición para así aumentar el valor nutricional de dicho alimento.

**Tabla 14.** Descripción de los hábitos nutricionales de la muestra poblacional

Variables		Porcentaje Válido %
¿Es vegetariano?	Si	8
	No	92
¿Consume suplementos nutricionales o vitamínicos?	Si	24
	No	72
	Ocasionalmente	4
¿Consume alimentos funcionales generalmente en su dieta?	Si	22
	No	73
	Ocasionalmente	5

### 5.3 DEPRESIÓN

Teniendo en cuenta las categorías de gravedad de la sintomatología depresiva (mínima, leve, moderada y grave) propuestas por Beck<sup>143</sup>, el 69% de los pacientes obtuvieron una puntuación entre 0-7 (depresión mínima), el 23% puntuaciones entre 8-15 (depresión leve), el 7% puntuaciones entre 16-25 (depresión moderada), y el 1% puntuaciones entre 26-63 (depresión grave), ver tabla 15.

En cuanto a los ítems a los que fueron respondiendo los pacientes es importante resaltar cuales fueron las respuestas más comunes y habituales y cuales las menos comunes.

*Los seis ítems que con mayor frecuencia e intensidad se repitieron fueron:*

- El cambio en el patrón de sueño: les costaba dormir como lo hacían antes, o se despertaban varias horas antes de lo habitual y ya no podían volver a dormirse.
- La pérdida de energía en cuanto acometían cualquier tarea: se cansan más fácilmente, al realizar cualquier cosa, o incluso están demasiado cansadas para hacer nada.
- La tristeza: se sienten tristes continuamente y no pueden dejar de estarlo, o simplemente apenados.
- La preocupación por su salud: sobretodo por los problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o de estreñimiento

- El sexo: están menos interesados por el sexo que antes
- El esfuerzo: se tienen que obligar mucho para poder hacer algo, porque les cuesta más trabajo y fatiga realizar las tareas.

*Igualmente entre los ítems que menos puntuación en intensidad y frecuencia se obtuvieron fueron:*

- El fracaso: no se sentían identificadas con la sensación de sentirse fracasadas.
- El castigo: tampoco decían sentirse castigadas, o siendo castigadas.
- La decepción: no sentían desilusión o desengaño hacia ellas mismas.
- El suicidio: no presentaban ningún pensamiento de suicidio o de suicidarse a la menor oportunidad (el suicidio fue el ítem que anotaba la menor puntuación de los 21 ítems descritos).
- El interés por los demás: no sienten menos interés en los demás que antes.
- Las decisiones: no evitaban tomar decisiones más que antes, ni les resultaba imposible tomarlas.

En nuestro estudio se observa que entre los 66 y los 75 años, el 33% de los pacientes sufrían de depresión mínima y el 11% de depresión leve. Siendo este rango de edad, donde el porcentaje de depresión es superior con respecto al resto. La diferencia no fue significativa, pero pone de manifiesto el rango de edad en el cual es mayor el riesgo de depresión, ya que esta enfermedad va asociada con un mayor riesgo de sufrir osteoporosis como hemos comentado anteriormente <sup>125</sup> (Tabla 15). Además la edad está directamente relacionada con el riesgo de caídas,

según Pérez y col <sup>224</sup>, provocando esas caídas las fracturas, y conllevando ello a una mortalidad de un 8% en todos los casos en los que hubo fracturas después de una caída. En cambio la relación con respecto al sexo no está tan clara.

**Tabla 15.** Descripción de los grados de depresión

<b>Grados de depresión</b>	<b>Porcentaje válido %</b>
Mínima (0-7)	69
Leve (8-15)	23
Moderada (16-25)	7
Grave (26-63)	1

En el estudio de Whooley y col <sup>122</sup> se pone de manifiesto como los pacientes con depresión ven aumentado el número de caídas y el de fracturas vertebrales y no vertebrales con respecto a la población sin depresión. El aumento de caídas lo asocian al uso de antidepresivos y sedantes. Campbell y col <sup>225</sup> refieren que los medicamentos que incrementan el riesgo de caídas son aquellos que producen sedación, alteración del tiempo de reacción e hipotensión. Al igual que en nuestra muestra, donde el 20% tenía un consumo de estos fármacos, puede aumentar el riesgo de caídas y por tanto de fracturas. Además nuestro 69% pacientes con

depresión mínima verán afectadas sus funciones físicas, observarán un aumento de su discapacidad, así como un aumento del riesgo de caídas, como nos dice Whooley y col <sup>122</sup>.

Mussolino y col <sup>127</sup> justificaron la asociación entre pacientes con depresión y fractura de cadera. Este tipo de fractura es la consecuencia más devastadora de la osteoporosis en cuanto a su impacto directo en la morbilidad de los pacientes. En cambio Michelson y col <sup>222</sup> comprobaron la asociación de baja densidad mineral ósea con mujeres menopáusicas en depresión. Guerrero y col <sup>123</sup> lo hicieron con una población de mujeres premenopáusicas. Schweiger y col <sup>223</sup> determinan esa disminución de la densidad mineral ósea en sujetos con una depresión mayor, al igual que Eskandari y col <sup>124</sup> que también observaron como las mujeres premenopáusicas con mayor grado de depresión sufrían una mayor disminución de su densidad mineral ósea.

Por otro lado Miller y col <sup>125</sup> encontraron la asociación de la depresión con un aumento de los biomarcadores inflamatorios en sangre, lo que se traduce en un aumento del estrés oxidativo, que provoca un aumento de la osteoporosis.

Por todo ello, de una manera u otra (densidad, biomarcadores, riesgo de caídas...) vemos a través de los diferentes estudios, que un mejor diagnóstico y tratamiento de la depresión podría reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con las fracturas que provocan la osteoporosis. Porque ese 69% pacientes que tenemos con depresión mínima verán afectada su salud ósea.

#### 5.4 HÁBITOS ALIMENTARIOS

La muestra poblacional consume un 62% de pescado de 1 a 2 veces por semana, cuando lo ideal es que lo hicieran al menos 3 veces por semana, porcentaje que sólo alcanza un 2%. Así que resultó que realiza una ingesta de pescado levemente inferior a lo recomendado (tabla 16).

En cuanto a las preferencias entre pescado azul o blanco, están muy repartidas entre el 45% que prefiere pescado azul y el 50% que prefiere pescado blanco. Los beneficios de la muestra que consumen más pescado azul, es que es un alimento muy rico en omega 3, lo cual contribuye a bajar el colesterol, además de prevenir en diferentes afecciones cardíacas. Aunque eso es lo más conocido por la muestra poblacional, el omega 3 también ha demostrado su función en el buen mantenimiento de la salud ósea <sup>179</sup>. Con la vitamina D ayuda a fijar el calcio al hueso. Además el pescado azul tiene vitamina C, implicada en la formación de colágeno óseo, por lo que una baja ingesta de esta vitamina puede producir un retraso en el crecimiento óseo, vitamina A necesaria para el crecimiento y desarrollo del esqueleto así como vitamina E y vitaminas del grupo B <sup>181</sup>.

El pescado blanco es un alimento también importante pero más por sus proteínas de buena calidad, sus minerales, y su alto contenido en vitaminas del grupo B. Sin embargo, en las mujeres de la muestra que sufren osteoporosis les interesa mucho más consumir el pescado azul.

Los resultados de consumo de carne roja son de un 52% que nunca la consumen, seguido de un 30% que la consumen una vez por semana. Aunque es un alimento rico en hierro, proteínas y vitaminas B, también es rico en grasas saturadas y colesterol, por lo que siempre será mejor mantener su consumo tal y como lo hace nuestra muestra, y centrarse más en el consumo de pescado (tabla 16).

Sin embargo, un 37% de la muestra consume más carne en general que pescado a la semana, aunque es un dato mejorable, por lo menos nos encontramos que el 34% consumía por igual carne y pescado semanalmente.

De las preferencias alimentarias, se encuestó también sobre el tipo de lácteo que tomaban, si los preferían desnatados o no, ya que hoy en día con ese tipo de alimentos conseguimos el mismo aporte de calcio y vitamina A y D, para así fortalecer los huesos, pero nos ahorramos la grasa para así mantener controladas la ingesta de calorías. De todas maneras, en cuanto al tema de la grasa saturada de los lácteos, actualmente está habiendo controversia, ya que hay artículos recientes que han observado que el riesgo de obesidad se debe asociar de manera inversa con el consumo de productos lácteos enteros <sup>163</sup>. Aún así se requiere de más investigaciones sobre las propiedades de la grasa láctea, y el impacto que el tipo de alimentación de los animales puede tener sobre esa grasa láctea.

**Tabla 16.** Preferencias entre pescados, carne y derivados lácteos

Variables		Porcentaje Válido %
¿Prefiere el pescado azul o el blanco?	Pescado azul	45
	Pescado blanco	50
¿Cuántas veces a la semana consume pescado azul?	Más de 4 veces	0
	3-4 veces	2
	1-2 veces	62
	Menos de 1 vez	26
	Nunca	10
¿Cuántas veces a la	Más de 4 veces	0

semana consume carne roja?	3-4 veces	0
	1-2 veces	18
	Menos de 1 vez	30
	Nunca	52
¿Consume más pescado que carne a lo largo de la semana?	Si	29
	Igual	34
	No	37
	Nunca	17
¿Los derivados lácteos que consume son desnatados?	A veces	5
	Siempre	50
	Son semidesnatados	28

Acerca de la ingesta de verduras de hoja verde (ejemplo: espinacas, brócoli...) un 40% lo hace más de 4 veces al día, son muy ricas en vitamina K por lo que consiguen así ayudar al buen funcionamiento del metabolismo del hueso. Se ha observado una mayor incidencia de fracturas en ancianos que no consumían suficiente vitamina K pero que, curiosamente, no tenían una menor densidad mineral ósea <sup>175</sup> (tabla 17).

La función principal de la vitamina K, es la carboxilación de la osteocalcina, una de las principales proteínas del hueso, producida por los osteoblastos durante la formación ósea para incorporarse en la matriz del hueso. El déficit de vitamina K produce reducción en la síntesis y en la carboxilación de la osteocalcina.

Se preguntó acerca del consumo del tomate y del pimiento rojo por su alto contenido en licopeno. Según Waliszewski y col <sup>185</sup> sobretodo en el tomate es donde se encuentra el licopeno de manera más abundante, hasta un 80-90% aproximadamente de sus pigmentos presentes. Es el más potente de los antioxidantes, 2 veces superior al beta caroteno y 10 veces superior al alfa

tocoferol. El licopeno es el caroteno sobre el que encontramos la asociación más evidente entre su consumo y la menor pérdida de densidad mineral ósea. En cambio con otros carotenoides como la luteína no se ha visto que esté implicado en el mantenimiento de la salud ósea <sup>171</sup>. El 68% consumía tomate más de 4 veces a la semana y con el pimiento rojo el resultado fue peor, un 50% lo consumía de 1 a 2 veces por semana (tabla 17).

El licopeno (como antioxidante) se ha visto que inhibe la resorción ósea inhibiendo la formación de osteoclastos, pero por otro lado también estimula la formación ósea. En diferentes estudios se está viendo como el agotamiento de antioxidantes en el cuerpo se asocia con la osteoporosis, afectando a la masa ósea, aumentando los radicales libres y por tanto activando el factor del estrés oxidativo. Ese aumento de estrés oxidativo está involucrado en una mayor resorción ósea <sup>169,185</sup>. Yang y col <sup>169</sup> justificaron como el agotamiento de antioxidantes impacta negativamente en la masa ósea debido al aumento de radicales libres y activando como hemos visto el factor del estrés oxidativo, en el estudio se observó como la cantidad de licopeno sérico era inferior en las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas con respecto al grupo control.

Rao y col <sup>170</sup> demostraron como una mayor ingesta de licopeno se ha podido asociar con una disminución del estrés oxidativo, gracias a sus propiedades antioxidantes, y por tanto una disminución del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas, lo cual puede ser beneficioso para reducir el riesgo de sufrir osteoporosis.

Jiuhong y col <sup>227</sup> mediante un estudio de un meta-análisis de estudios observacionales, donde el 80% de los participantes resultaron ser mujeres posmenopáusicas, observaron también dicha asociación entre la capacidad de los antioxidantes presentes en frutas y verduras, de disminuir las especies reactivas, y con ello disminuir el estrés oxidativo, reduciendo los niveles de marcadores de recambio óseo y así disminuir el riesgo de osteoporosis.

Nos encontramos por tanto con unos estudios que demuestran lo importante que es mantener la ingesta adecuada de este tipo de verduras, como el tomate y el pimiento rojo, donde la concentración de licopeno es más alta. Para así prevenir y disminuir el riesgo de aumentar la resorción ósea.

**Tabla 17.** Preferencias en cuanto al consumo de hortalizas y verduras

Variables		Porcentaje Válido %
¿Cuántas veces a la semana consume verduras de hoja verde?	Nunca	7
	Ocasionalmente	3
	1-2 veces al día	24
	2-4 veces al día	24
	Más 4 veces al día	40
¿Cuántas veces a la semana consume tomate?	Nunca	5
	Menos 1 vez a la semana	7
	1-2 veces a la semana	9
	3-4 veces a la semana	11
	Más de 4 veces a la semana	68
¿Cuántas veces a la semana consume pimiento rojo?	Nunca	8
	Menos 1 vez a la semana	18
	1-2 veces a la semana	50
	3-4 veces a la semana	17
	Más de 4 veces a la semana	7

Se preguntó a la población encuestada acerca de los hábitos más controvertidos, como son la ingesta de café, cerveza y bebidas alcohólicas (tabla 18).

Para que la ingesta de café sea considerado factor de riesgo de osteoporosis, se deben ingerir de 4 a más tazas de café al día <sup>55</sup>, pero nadie de la muestra estaba dentro de ese perfil, al revés el consumo mayoritario fue con un 52% que lo consumían de 1 a 2 veces al día, pero no más. Se trato de relacionar el consumo de café en función de la edad, pero no se observan diferencias significativas.

El otro gran factor de riesgo de aumentar la pérdida de masa ósea e incluso provocar un mayor actividad de los osteoclastos, son las bebidas alcohólicas incluida la cerveza con alcohol. Los resultados obtenidos en este ítem fueron muy buenos, ya que el 92% nunca consume bebidas alcohólicas y el 56% nunca consume cerveza (quedando el restante porcentaje de la cerveza altamente repartido entre 1 a 2 veces a la semana o menos de 1 vez a la semana).

**Tabla 18.** Preferencias de café, cerveza y bebidas alcohólicas

Variables		Porcentaje Válido %
¿Consume normalmente café?	Nunca	30
	Ocasionalmente	17
	1-2 veces al día	52
	2-4 veces al día	1
	Más 4 veces al día	0
¿Consume normalmente cerveza?	Nunca	56
	Menos 1 vez a la semana	16

	1-2 veces a la semana	22
	3-4 veces a la semana	5
	Más de 4 veces a la semana	1
	Nunca	92
	Menos 1 vez a la semana	4
¿Consume normalmente bebidas alcohólicas?	1-2 veces a la semana	4
	3-4 veces a la semana	0
	Más de 4 veces a la semana	0

### 5.5 DIETA MEDITERRÁNEA

La dieta mediterránea fue reconocida por la UNESCO en el 2010 como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad. Este tipo de dieta se caracteriza por un elevado consumo de hortalizas, legumbres, frutas y cereales integrales. En cuanto a las fuentes proteicas, en la dieta mediterránea el consumo de carne es bajo frente al de pescado, huevos y derivados lácteos que es más abundante. La dieta mediterránea promueve el consumo de aceite de oliva como grasa de adición, frente a otros tipos de aceite, margarinas o mantequillas. La baja ingesta de ácidos grasos saturados, en contraposición con la alta ingesta de ácidos grasos insaturados como el aceite de oliva, que gracias al ácido oleico (monoinsaturado) también contribuye a la mejora de la calidad ósea <sup>165</sup>. La bebida por excelencia de la dieta mediterránea es el agua. La única bebida alcohólica que se admite es el vino, pero sólo una ingesta de una copa al día y con las comidas. En este patrón alimentario escasean productos como las carnes rojas, los dulces y los alimentos procesados, siendo los alimentos poco procesados, frescos y de temporada son los más adecuados.

Aunque comúnmente hay estudios que asocian la dieta mediterránea con un menor riesgo de sufrir enfermedades coronarias, cáncer u otras enfermedades crónicas. Es también conocida su beneficiosa asociación con la salud del hueso. La importancia de este tipo de dieta es que afecta a la menor incidencia de la osteoporosis. Se han observado diferencias entre países europeos del mediterráneo con respecto a los del norte, en cuanto a número de casos de osteoporosis y las consecuentes fracturas asociadas <sup>164</sup>.

El desarrollo de la osteoporosis viene definida por muchos factores, los procesos de remodelado óseo se ven afectados no sólo por factores genéticos, hormonales, mecánicos, sino también por factores nutricionales.

La importancia de estos factores nutricionales radica principalmente en que son factores que podemos modificar, es decir, nuestra dieta puede ser modificada para mantener o desarrollar la densidad mineral ósea. Por tanto la ingesta de alimentos adecuados tiene un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Los principales minerales para la salud ósea son el calcio y fósforo, ya que suponen casi el 80% del contenido mineral de la hidroxiapatita. De vitaminas cabe destacar la D y la K, importantes para el desarrollo de los procesos metabólicos óseos. Del consumo de frutas y verduras encontramos otros compuestos que por su capacidad para reducir el estrés oxidativo y la inflamación, influirán en los procesos del metabolismo óseo.

Como se puede observar en la tabla 19, los resultados obtenidos en nuestra muestra poblacional son muy satisfactorios ya que el 44% de la población resultó tener una muy buena adherencia a la dieta mediterránea, un 47% obtuvo una adherencia media, y muy alejado del peor resultado, que sería una mala adherencia, resultó sólo un 8 %.

Una buena adherencia a la dieta mediterránea, como sucede con nuestra muestra poblacional ha demostrado que ayuda a prevenir las enfermedades óseas, ya que va asociada con mayor densidad ósea.

Abellán y col <sup>144</sup> realizaron un estudio con 1732 personas basándose también en la encuesta validada del estudio ATTICA. Ellos quisieron relacionar el grado de adherencia a la dieta mediterránea con el riesgo cardiovascular. Obteniendo un valor de baja adherencia con una puntuación de media de 4,6, en la zona que implica el área de Murcia (aunque esa zona incluye Cataluña, comunidad Valenciana y las islas Baleares). En cambio, en este trabajo se quiso saber acerca del grado de adherencia a la dieta mediterránea y su relación con la salud ósea, obteniéndose un valor mayoritario de una adherencia media entre 5-7, siendo un valor superior, seguramente porque el estudio de Abellán y col <sup>144</sup> implica más comunidades autónomas y su estilo de vida puede afectar a la media que obtenemos.

**Tabla 19.** Puntuación de la Adherencia a la Dieta Mediterránea

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Menor de 5	8
5-7	47
Mayor de 7	45

No se observan diferencias significativas en función de la edad cuando se compara la puntuación obtenida en la adherencia de la dieta mediterránea del rango de edad de 40-65 años y mayores de 76 años. Sin embargo al comparar los rangos de edades entre 66-75 años y mayores de 76 años si que se observan diferencias significativas.

Si ya nos vamos deteniendo en los diferentes grupos de alimentos, podemos obtener una idea más clara de los puntos fuertes y débiles de nuestra muestra poblacional:

El valor ideal de consumo de cereales debería ser de 5-7 raciones al día, y en nuestro caso el 59% lo cumple. Son alimentos muy ricos en vitamina B, calcio, por tanto su consumo adecuado se asocia con una menor pérdida de densidad mineral ósea y una disminución del riesgo de sufrir fractura <sup>181</sup> (tabla 20). Un valor muy superior al obtenido por Abellán y col <sup>144</sup> y que va a ayudar a nuestros pacientes en ese mantenimiento de la salud ósea.

**Tabla 20.** ¿Consume cereales (arroz ,pasta, pan, galletas, cereales..)?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 7 raciones al día	1
5-7 raciones al día	59
1-2 raciones al día	37
Nunca	3

El valor ideal de consumo de frutas debería ser de más de 3 raciones al día, y en nuestro caso el 45% lo cumple. Es un resultado muy bueno, porque las frutas contienen muchos antioxidantes, y en varios estudios se ha determinado que las mujeres osteoporóticas tienen bajos los niveles de antioxidantes, y ese agotamiento de antioxidantes causa un estrés oxidativo que va asociado a un mayor riesgo de sufrir osteoporosis, no nos deja otra opción que tener un consumo adecuado de este tipo de alimentos <sup>183</sup> (tabla 21). Es un valor mucho mejor que el obtenido por Abellán y col <sup>144</sup>, que también abarcaron la zona de Murcia para obtener ese dato, pero lo obtuvieron junto al resto de las comunidades autónomas orientales, irónico porque es donde se encuentran los mayores exportadores de frutas y hortalizas, que puede que haga que disminuya

ese valor al incluir esas comunidades.

**Tabla 21.** ¿Cúantas piezas de fruta consume al día?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 6 raciones al día	1
5-6 raciones al día	15
3-4 raciones al día	45
1-2 raciones al día	39
Ninguna	0

El valor ideal de consumo de legumbres debería de ser mayor de 2 veces por semana, y en nuestro caso el 50% lo cumple. Son alimentos ricos en vitaminas del grupo B, calcio, fitoestrógenos y otros fitoquímicos, que ayudan a evitar la pérdida de densidad ósea mineral y por tanto a disminuir el riesgo de sufrir fractura<sup>181</sup> (tabla 22).

**Tabla 22.** ¿Cúantas veces a la semana consume legumbres?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 4 veces a la semana	6
3-4 veces a la semana	44
1-2 veces por semana	50

El valor ideal de consumo de verduras y hortalizas al día debería ser mayor a 2 raciones al día, y en nuestro caso sólo el 4% lo cumple. Nos encontramos por tanto que el consumo mayoritario del 64% de la población se reduce a una vez al día. Se debería incidir más en un aumento del consumo de verduras, ya que recientes estudios han confirmado que en niños y mujeres postmenopáusicas se da un aumento de la absorción de calcio, así como un aumento de la formación

ósea con un alto consumo de estos nutrientes <sup>167</sup>. Los beneficios de los carotenoides, presentes en las verduras, sobre los huesos, pueden ser debido a sus efectos contra el estrés oxidativo, que ya se ha demostrado estar relacionado con las fracturas osteoporóticas <sup>184</sup> (tabla 23). Ese valor que no se ajusta al recomendado, coincide con el obtenido por Abellán y col <sup>144</sup>. Para mejorar salud ósea así como salud cardiovascular en el caso de Abellán es muy importante mejorar este valor.

**Tabla 23.** ¿Cuántas veces consume verduras y hortalizas al día?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 2 veces al día	4
2 veces al día	15
1 vez al día	64
Menos de 1 vez al día	14
Nunca	3

El tipo de aceite que siempre debe utilizarse es el de oliva, nuestra muestra lo cumple al 100%. Ya que los ácidos grasos monoinsaturados del aceite contribuyen a mejorar la densidad mineral ósea <sup>166</sup>. Además componentes fenólicos como la oleuropeína previenen también la pérdida ósea asociada con la edad y la osteoporosis <sup>178</sup> (tabla 24).

El tipo de aceite que siempre debe usarse para cocinar es el de oliva, en nuestra muestra el 98% lo cumple. Por la misma razón que anteriormente, dicho aceite contribuye, gracias al tipo de grasas, a aumentar la densidad mineral ósea <sup>166</sup>. En el caso de Abellán y col <sup>144</sup> un 89,9% lo usa diariamente. Así que es uno de las costumbres, que con mayor seguridad podemos afirmar no han cambiado y que se asocian a una muy buena adherencia a la dieta mediterránea.

**Tabla 24.** ¿Qué tipo de aceite consume habitualmente?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Aceite de oliva	100
Aceite de semillas	0
Aceite de oliva y semillas	0

El valor ideal de consumo de huevos semanalmente debe ser entre 3-5, en nuestro caso el 66% de la muestra lo cumple a la perfección. Es un alimento económico y a la vez muy completo. Nos va a aportar grasas como el ácido linoléico-omega 3, minerales, vitaminas del grupo B, A, D, y K así como proteínas con alto valor biológico (ya que contienen los aminoácidos esenciales para el organismo), carotenoides como luteína y zeaxantina, calcio y magnesio <sup>188</sup> (tabla 25). Es de los pocos alimentos fuente de vitamina D y su papel en el buen mantenimiento de la salud ósea es fundamental.

**Tabla 25.** ¿Cuántos huevos consume a la semana?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Más de 5 huevos a la semana	2
3-5 huevos a la semana	66
Menos de 1 huevo a la semana	29
Nunca	3

El valor ideal de consumo de pescado debería ser mayor a 3 raciones a la semana, y en nuestro caso sólo el 14% lo cumple. Nos encontramos por tanto que el consumo mayoritario de un 66% se realiza 1 o 2 veces por semana. Debería ser un poco mayor, ya que la calidad de sus proteínas es alta, el alto contenido de

omega 3 en los pescados azules, la vitamina A y D, así como el selenio, calcio yodo y zinc, van a contribuir a mejorar la salud ósea. Los mecanismos de acción por los que los ácidos grasos omega 3 actúan sobre el hueso son muchos, se ha propuesto que afectan a la formación ósea, a la resorción, al estrés oxidativo y disminuyen la concentración de mediadores inflamatorios <sup>179</sup>. Tanto el ácido docosahexaenoico (DHA) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) van a contribuir a mejorar la salud ósea <sup>180</sup> (tabla 26).

**Tabla 26.** ¿Cuántas veces a la semana consume pescado?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 4 veces a la semana	1
3-4 veces por semana	14
1-2 veces por semana	66
Menos de una vez a la semana	19

El valor ideal de consumo de carnes de ave debería ser entre 1 y 4 raciones a la semana, y en nuestro caso el 66% de la muestra poblacional lo cumple. El porcentaje es adecuado, ya que si el consumo fuese mucho mayor, tendríamos el riesgo de ver un aumento en la eliminación urinaria de calcio, y por tanto mayor riesgo de sufrir osteoporosis. Ya que un gramo en exceso de la proteína en la dieta va acompañado de un mg de pérdida de calcio urinario. Una carga de proteínas superior a 2gr/kg/día va a favorecer la descalcificación ósea <sup>186,187</sup>(tabla 27).

**Tabla 27.** ¿Cuántas veces a la semana consume carne de ave?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 4 veces a la semana	0
3-4 veces por semana	8
1-2 veces por semana	66
Nunca	26

El valor ideal de consumo de otro tipo de carne debería ser entre 1 y 4 raciones a la semana, y en nuestro caso el 75% lo cumple.

**Tabla 28.** ¿Cúantas veces a la semana consume otro tipo de carne?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 4 veces a la semana	2
3-4 veces por semana	16
1-2 veces por semana	75
Menos de una vez a la semana	6

El valor ideal de consumo de leche y derivados lácteos debería ser de 3-4 raciones al día, pero sólo el 25% lo cumple. Se trata del 70% el que consume de 1-2 raciones al día, por tanto es muy insuficiente al necesario para una correcta ingesta de calcio, y más en estos pacientes que sufren osteoporosis (tabla 29). Es cierto que hay otros alimentos que también aportan calcio como son las verduras de hoja verde y el pescado azul <sup>187</sup>. Pero en general en nuestra muestra poblacional no se realiza un adecuado consumo de los alimentos con más contenido de calcio, de ahí que se recurra a la ingesta de suplementos de calcio.

**Tabla 29.** ¿Cúantas veces al día consume leche y derivados lácteos?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Mas de 4 raciones al día	3
3-4 raciones al día	25
1-2 raciones al día	70
Nunca	2

El valor ideal de consumo de frutos secos debería ser de 1 ración por semana, y en nuestro caso lo cumple el 32% de la muestra. Sin embargo, un 25%

nunca los consumen, y su presencia es fundamental para una correcta dieta, ya que junto con el aceite de oliva y el pescado aportan un alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3 y 6, y en vitaminas E, A, B1 y B2. Además de ser abundantes en hierro, fósforo, calcio, potasio, cobre, zinc y selenio. Todo ello contribuye a mejorar la densidad mineral ósea <sup>163</sup> (tabla 30).

**Tabla 30.** ¿Consume normalmente frutos secos?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Más de 5 veces a la semana	13
3-4 veces a la semana	15
1-2 veces a la semana	32
Menos de una vez a a la semana	15
Nunca	25

Se debe limitar el consumo de embutido a menos de 2 raciones a la semana, en nuestro caso el 39% nunca lo consumía y el 29% lo consumía de 1-2 veces a la semana. Se trata de una buena noticia, ya que aunque aportan minerales como el hierro y vitaminas B, también son una fuente importante de grasas saturadas, y por tanto de colesterol. Por eso su uso racional es lo más recomendable.

**Tabla 31.** ¿Cuántas veces a la semana consume embutido?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Todos los días	2
3-5 veces a la semana	11
1-2 veces a la semana	29
Menos de 1 vez a a la semana	19
Nunca	39

Se debe evitar el consumo de bollería industrial, y en todo caso debe consumirse menos de una ración a la semana, ya que son productos carentes de valor nutricional. En nuestro caso se alcanzó hasta un 84% de muestra que nunca los consume, ese resultado es muy importante para evitar complicaciones derivadas del consumo de este tipo de grasas saturadas (tabla 32). Un valor mucho mejor que en el resto de España según Abellán y col <sup>144</sup> que sólo obtiene un 35% que no consume vs el nuestro que un 84% no lo consume. Esa diferencia puede ser debido al rango de edad de Abellán que va de 35-65 años, en cambio nuestra muestra de media tiene 65 años, siendo el 46% entre 66-75 años, seguido del 29% de 76-100 años y por último el 24% de 40 a 65 años.

**Tabla 32.** ¿Con que frecuencia consume productos de bollería industrial?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Diariamente	0
3-4 veces a la semana	4
1-2 veces a la semana	6
Menos de una vez a a la semana	6
Nunca	84

El valor ideal de consumo de vino tinto debe ser de 3-4 vasos a la semana, o su consumo diario, siempre de forma moderada. En nuestro estudio un 51% de la muestra poblacional nunca lo consumía. Este resultado no supone ningún problema, ya que los antioxidantes necesarios los pueden encontrar en otras fuentes alimentarias como frutas, verduras, cacao, te, etc...

**Tabla 33.** ¿Consume normalmente vino tinto (125ml, un vasito)?

	PORCENTAJE VÁLIDO %
Más de 7 vasitos a la semana	5
4-7 vasitos a la semana	19
1-3 vasitos a la semana	16
Menos de 1 vez a a la semana	9
Nunca	51

#### 5.6 BOLSA DE MEDICAMENTOS

El 62% de los pacientes presentan mas de tres enfermedades y un 60% utilizan más de cinco medicamentos para tratar sus patologías (tabla 35). Por tanto, nuestra muestra poblacional está polimedicada, ya que consumen 5 o más medicamentos prescritos de forma crónica por cualquier vía (oral, parenteral, inhalatoria, etc.). Los resultados obtenidos muestran que el número de enfermedades que presentan los pacientes se correlaciona de forma significativa con el número de medicamentos que consumen ( $p \leq 0,05$ ).

En este grupo poblacional donde la media de edad es de  $69,6 \pm 10,0$  años, queda constancia de que con el paso de los años se van acumulando enfermedades crónicas. Si bien es cierto que junto con la edad hay otros factores demográficos y sociosanitarios que terminarán influyendo en el número y tipo de fármacos a utilizar <sup>189</sup>.

El 85% de los pacientes ya se encontraba en tratamiento con bifosfonatos de administración oral durante más de tres meses al inicio del estudio y el bifosfonato más utilizado fue el alendronato en sus diferentes presentaciones en un 39%. El ácido alendrónico es el referente, en general, de todos los bifosfonatos

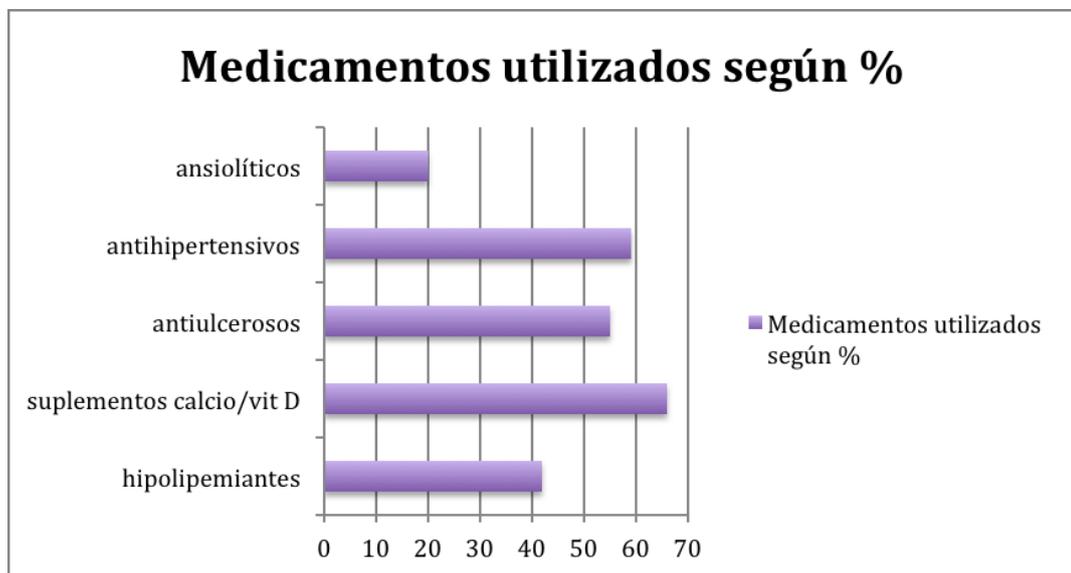
y además con el que hay mayor cantidad de estudios comparativos realizados <sup>190</sup>.

**Tabla 34.** Situación farmacológica de la muestra poblacional.

Variables		Porcentaje válido %
Nº enfermedades	Igual o mayor de 3	62
	Menor de 3	38
Nº medicamentos	Igual o mayor de 5	60
	Menor de 3	40
Inicio del tratamiento	Primera vez	14
	Continuación más de 3 meses	85
Bifosfonato más prescrito:	Acidoalendrónico	39

En la figura 7 se muestran los cinco grupos terapéuticos más consumidos por las personas mayores de 65 años polimedicadas en la muestra poblacional estudiada. Los medicamentos más utilizados fueron los pertenecientes al grupo de suplementos de calcio con o sin vitamina D y los antihipertensivos. Estos resultados coinciden con las características de nuestra población, ya que por un lado la hipertensión arterial es la enfermedad más común, y por otro nuestra población está en tratamiento farmacológico con antiresortivos para la

osteoporosis, y presentan una ingesta baja de los alimentos más ricos en calcio, por lo que necesitan suplementos de calcio.



**Figura 7.** Medicamentos más utilizados por la muestra poblacional.

En cuanto al número de medicamentos que utilizan, se observan diferencias significativas cuando se comparan el número de medicamentos que usan entre 40-65 años y mayores de 76 años.

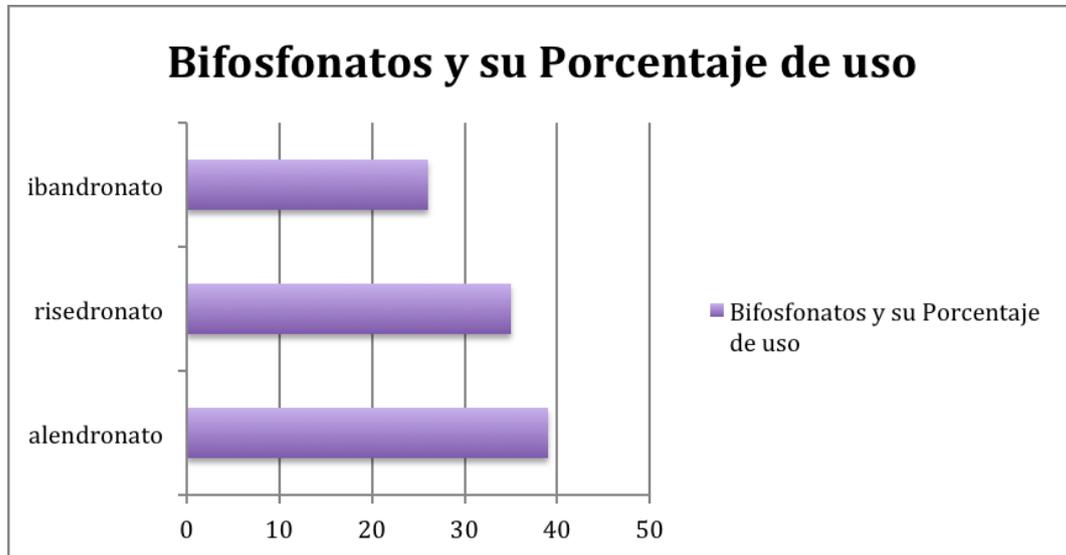
En el número de enfermedades se observan diferencias significativas en función de la edad cuando se comparan pacientes entre 40-65 años con pacientes mayores de 76 años. Por el contrario, al comparar pacientes entre 66-75 años con pacientes mayores de 76 años no se observan diferencias significativas.

**Tabla 35.** Grupos terapéuticos de medicamentos consumidos por nuestra muestra poblacional.

Tratamientos farmacológicos más comunes	Porcentaje válido %
Hipolipemiantes	42
Suplementos Calcio/vitamina D	66
Antiulcerosos	55
Antihipertensivos	59
Ansiolíticos	20

De los diferentes bifosfonatos orales prescritos en nuestra muestra poblacional, si sumamos las diferentes presentaciones acorde con el principio activo obtenemos que el principio activo más prescrito fue el ácido alendrónico con un 39% de los casos, al igual que en otros estudios <sup>197</sup>.

En segundo lugar fue el ácido risedrónico con un 35% de los casos y en último lugar con un 26% el ácido ibandrónico (figura 8).



**Figura 8.** Porcentaje de Bifosfonatos utilizados en la muestra poblacional.

Los bifosfonatos y en especial el alendronato, presenta el mejor perfil farmacoeconómico, es decir, mejor coste-efectividad y mejor coste-utilidad<sup>206</sup>. Eso nos sirve de punto de partida para entender porque hemos obtenido el alendronato como el fármaco más prescrito en nuestra muestra poblacional.

Black y col<sup>229</sup> demostraron también como el alendronato puede aumentar la densidad mineral ósea de una población como la nuestra, mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, en comparación con un grupo control. Confirmando lo bien tolerado que es ese bifosfonato y como reduce en un 50% el riesgo de fracturas vertebrales en tres años en mujeres con fractura previa.

Cumming y col<sup>230</sup> justificaron el uso del alendronato en una muestra de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, pero sin fractura previa, y observaron una reducción de un 44% de las fracturas vertebrales en cuatro años.

Karpf y col<sup>231</sup> observaron en una muestra poblacional de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas que el alendronato disminuyó un 30% el riesgo de fracturas no vertebrales en cinco años.

**Tabla 36.** Diferentes tipos de bifosfonatos orales utilizados por la muestra poblacional

Tipos de bifosfonatos utilizados	Porcentaje válido %
Ac. Risedrónico 75mg	24
Ac. Risedrónico 35mg	11
Ac. Ibandrónico 150mg	26
Ac. Alendrónico/colecalciferol 500UI	13
Ac. Alendrónico/colecalciferol 2800 UI	16
Ac. Alendrónico 70 mg	10

Las fracturas son uno de los parámetros más eficaces para determinar la eficacia del bifosfonato. Los antiresortivos son los fármacos recomendados de primera línea debido a que su eficacia antifractura ha quedado ampliamente demostrada. Dentro de los diferentes fármacos, el alendronato obtiene los mejores resultados a la hora de disminuir las fracturas <sup>193</sup>.

Siendo las fracturas de tipo vertebral las más comunes en la osteoporosis, el alendronato disminuye el riesgo de fractura vertebral, de muñeca y cadera en un

50% de los casos en tres años en pacientes con fracturas previas y disminuye el riesgo de fracturas en un 44% en personas sin sintomatología. Tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado <sup>132</sup>.

Sin embargo, el risedronato disminuye el riesgo de fractura vertebral en un 41% de los casos en tres años y disminuye el riesgo de fracturas en un 40% en personas sin sintomatología. Presenta un efecto inferior con respecto al alendronato, pero con un efecto positivo sobre la masa ósea y disminuyendo los marcadores de remodelado <sup>132</sup>.

Las fracturas no vertebrales han sido menos frecuentes en la osteoporosis, pero su importancia clínica es alta. En el caso del alendronato, que fue el bifosfonato más utilizado en nuestro estudio, se ha visto que su capacidad para reducir este tipo de fracturas es un hecho diferenciador con respecto a otros medicamentos con la misma indicación <sup>191</sup>.

Además en las fracturas de cadera, aunque son la consecuencia más tardía en suceder en la osteoporosis, son de las complicaciones más graves en el desarrollo de la enfermedad. Pero en un metaanálisis de varios estudios publicados se ha visto una reducción entre un 21 y 78% con el uso de alendronato <sup>191</sup>.

También puede ser que el alendronato fuera el más prescrito en nuestro estudio, por el sexo. Ya que la muestra poblacional era en un 96% de los casos mujeres, y la indicación terapéutica en la ficha técnica del alendronato es de mujeres postmenopáusicas. En cambio en la ficha técnica del risedronato semanal 35 mg 4 comprimidos la indicación terapéutica no es sólo en mujeres posmenopáusicas sino también hombres <sup>194,195</sup>. Por tanto así también se podría explicar porque obtuvimos un valor tan bajo de un 11% que utilizaba ácido risedrónico 35mg 4 comprimidos, ya que es el único que tiene especificado la indicación para su uso en hombres con elevado riesgo de fractura.

En el estudio de Orwoll y col.<sup>192</sup> se prescribe alendronato a hombres, cuando esa indicación no está presente en la ficha técnica<sup>211</sup>. Debería reservarse para mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de fractura, ya que si aparece un daño, aunque sea un efecto secundario ya conocido, de leve impacto como una esofagitis, el paciente puede exigir responsabilidades al médico para reparar el daño causado. Por lo que sólo en casos excepcionales deberá usarse alendronato en hombres, informándoles siempre que se está prescribiendo algo que está fuera de indicación en la ficha técnica. Sin embargo, en cuanto al risedronato y su indicación en varones, en la ficha técnica solo aparece esa indicación en el semanal de 35mg 4 comprimidos. Resulta sorprendente que el risedronato mensual de 75mg 2 comprimidos en cambio, no tenga puesta la indicación en hombres en su ficha técnica, cuando lo que varía entre ambos es la dosis debido a la pauta posológica que presentan<sup>196</sup>.

En el caso del ácido risedrónico 75mg 2 comprimidos, el número asciende de un 11% que consumían el semanal a un 24%, esto puede ser porque este bifosfonato no está indicado en el sexo masculino.

El valor obtenido de alendronato 70mg 2 comprimidos es también bajo con un 10%, con respecto a las formas farmacéuticas que añaden vitamina D a la composición, seguramente porque detectamos una falta de ingesta adecuada de alimentos con vitamina D que ayuden a fijar el calcio.

Para comprender nuestros resultados, se puede observar por los datos obtenidos por el Comité de expertos de la SEIOMM (tabla 38), como el consumo de bifosfonatos se ha multiplicado por seis en diez años, y como el alendronato es el bifosfonato a la cabeza en el consumo<sup>204</sup>.

**Tabla 37.** Dosis diarias definidas por mil habitantes consumidas en España en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica <sup>204</sup>.

Principio Activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Etidronato	54,9	44,4	35,8	26,9	20,8	16,3	12,9	11	7,5	4,7
Alendronato	68	757	1198	1774	2060	2213	2067	1900	1983	2997
Risedronato					1232	1661	1939	2085	2201	2171
Ibandronato								329,1	889,1	1308

Además el Instituto Nacional de Excelencia en la Salud y Atención Médica británica (NICE), en su informe más reciente sobre la osteoporosis y los bifosfonatos, determina como primera elección terapéutica el alendronato en los casos de inclusión como los de nuestra muestra poblacional: mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con osteoporosis y con alguno de los factores de riesgo mencionados. Como segunda opción determina que sea el risedronato y etidronato, para mujeres que encuentren alguna intolerancia, contraindicación o que les cueste seguir las instrucciones del alendronato <sup>207</sup>.

En cuanto al principio activo alendronato, se está prescribiendo sobretodo formas farmacéuticas que incluyen vitamina D. Este fármaco es consumido por un 29% de nuestra muestra poblacional (tabla 37). Si bien, la ingesta de calcio suele ser la recomendación más utilizada para prevenir y tratar la osteoporosis, se ha visto que a partir de cierta cantidad de calcio, no se consigue aumentar la densidad mineral ósea si los niveles de vitamina D no son adecuados. La vitamina D es un factor predominante de la densidad mineral ósea con respecto a la ingesta

de calcio <sup>202</sup>.

Acerca de la forma de administración de los bifosfonatos, se obtuvo que el 50% está realizando un tratamiento mensual y el 50% está realizando un tratamiento semanal (tabla 37). Por ello, no se ha podido valorar un patrón de conducta, en cuanto si en el cumplimiento del tratamiento influyó la posología. Otros autores han observado que se mejora el cumplimiento cuando se administran los bifosfonatos de manera semanal que cuando se hace de manera diaria, independientemente del tipo de fármaco <sup>199</sup>.

### 5.7 INTERACCIONES

En la interacción alimento sobre medicamento (IAM) : el alimento suele ser el responsable de esa interacción alterando el efecto del fármaco, debido a causas inespecíficas como puede ocurrir por la presencia de alimentos en el tracto digestivo, o por causas más específicas debido a algún componente o aditivo concreto del alimento <sup>201</sup>. La mayoría de los problemas tienen lugar durante la absorción del medicamento, dando lugar a una alteración de la biodisponibilidad del fármaco, es decir, aumentará o disminuirá el tiempo que tarda la concentración de principio activo en llegar a circulación sistémica <sup>200</sup>.

La interacción medicamento-medicamento se trata de toda respuesta clínica o farmacológica, que por la administración de varios fármacos resulta en un efecto no previsible con respecto al esperado por cada uno de los principios activos si hubieran sido aplicados de manera individual. Por tanto está alterando el efecto generado por un medicamento al aplicarlo junto a otro o con muy poco tiempo de diferencia.

En nuestro estudio, para analizar las posibles interacciones debidas a la manera de tomar el bifosfonato, se les preguntó a los pacientes si el consumo lo hacían en ayunas o junto a alimentos, ya que este tipo de fármacos no se absorben cuando se ingieren junto a la comida. La administración debe ser como mínimo media hora antes de la primera comida del día. En nuestro estudio el 96% de los pacientes tomaban el bifosfonato en ayunas y sólo el 4% lo hacían junto con alimentos.

También se ha incidido sobre el consumo de lácteos, cereales integrales, muesli, salvado de avena, suplementos de calcio, laxantes, antiácidos y suplementos de hierro (tabla 38). En nuestra muestra poblacional se observa que la interacciones más frecuentes son con los lácteos y con los suplementos de calcio, ya que fueron los más consumidos, un 68 % y un 51 % respectivamente.

**Tabla 38.** Descripción del tipo de alimentos y suplementos que utiliza la muestra poblacional

QUÉ TOMAN ANTES Y/O DESPUES DEL BIFOSFONATO	SI	NO
TOMAN LACTEOS	68%	32%
TOMAN CEREALES	13%	87%
TOMAN SUPLEMENTOS CALCIO	51%	49%
TOMAN LAXANTES, ANTIACIDOS, SUPLEMENTOS HIERRO	7%	93%

**Tabla 39.** ¿Cuánto tiempo dejan pasar antes de tomar el bifosfonato?

	Lácteos	Cereales	Suplementos de Calcio	Laxantes, antiácidos y Suplementos Hierro
Menos 1 hora	2,9 %	0	1,9 %	0
Más 1 hora	0	0	0	0
2-4 horas	0	0	0	0
4-6 horas	0	0	13,5 %	0
Ayunas	97 %	100 %	84,6 %	100 %

Se observa que el 77,9 % de los pacientes dejaban pasar más de una hora una vez consumido el bifosfonato y hasta que ingerían el lácteo, que solía ser la leche del desayuno. Lo primero que hacían el día que tomaban el antirresortivo era ingerirlo sólo con agua del grifo y esperar más de una hora para desayunar, sólo el 16,2 % de los pacientes dejaba pasar menos de una hora.

En cuanto a los cereales integrales, muesli, salvado de avena etc son alimentos que tienen fibra y esta puede interactuar con el calcio ingerido. El 66,7% de los pacientes dejaban pasar más de una hora desde que ingerían el bifosfonato hasta que se disponían a desayunar y a consumir los cereales. Sólo el 33,3 % dejaba pasar menos de una hora.

Al analizar el consumo de los suplementos de calcio, el 59,6 % de los pacientes dejaba un tiempo de entre 4 a 6 horas antes de su consumo tras haber

tomado el bifosfonato. Primero el consumo de bifosfonato en ayunas por la mañana y luego el suplemento de calcio después de comer. Un 19,2 % de los pacientes dejaba pasar más de una hora, es decir, después de desayunar procedía a la ingesta del suplemento, ya que en muchos casos debían tomarlo dos veces al día. No se observan diferencias significativas en función de la edad cuando se le pregunta si toman el suplemento de calcio antes y o después de la pastillas.

En cuanto al consumo de laxantes y antiácidos, la hora habitual de tomarlos era después de comer, se observa que el 71,40 % deja un tiempo de entre 4 a 6 horas desde el consumo del bifosfonato. El 14,3% de los pacientes consume suplementos de hierro, y este consumo se realiza dejando un intervalo de menos de una hora, desde el consumo del bifosfonato (tabla 40).

**Tabla 40.** ¿Cuánto tiempo dejan pasar después de tomar el bifosfonato?

	Lácteos	Cereales	Suplementos de Calcio	Laxantes, antiácidos y Suplementos Hierro
Menos 1 hora	16,2 %	33,3 %	1,9 %	14,3 %
Más 1 hora	77,9 %	66,7 %	19,2 %	0
2-4 horas	2,9 %	0	19,2 %	14,3 %
4-6 horas	2,9 %	0	59,6 %	71,40 %

En cuanto a las interacciones que presenta el calcio con otros minerales en lo que se refiere a la absorción intestinal, se manifiesta claramente con el hierro, donde ambos compiten por la absorción intestinal si se administran juntos, lo que obliga a separarlos e incluso a tener que incrementar su dosis. Por ello, se recomendaba a los pacientes que tomaban ambos, a espaciar su consumo para optimizar su absorción<sup>213</sup>. La absorción intestinal del magnesio disminuye por la absorción de calcio<sup>187</sup>.

En cuanto a los antiácidos con aluminio, van a disminuir la absorción del calcio<sup>201,212</sup>, ya que tenderán a unirse al fósforo interfiriendo así en su absorción, y por tanto eso puede conllevar a una reducción de la absorción del calcio. Se recomendó a los pacientes que los separaran de la comida que era cuando la mayoría de la muestra poblacional tomaba el suplemento de calcio.

En cambio en cuanto al magnesio, su absorción intestinal se ve disminuida por la absorción de calcio<sup>187</sup>.

## 5.8 TEST DE ADHERENCIA

Según el Test de Morisky después de responder a las 4 preguntas, se puede dar un resultado del porcentaje de adherencia y/o cumplimiento en función de las respuestas.

Actualmente utilizamos más el término “adherencia” y no el término “cumplimiento” ya que este último trae implícito que el paciente tiene un papel pasivo en su tratamiento y que simplemente tiene que limitarse a tomarlo como se lo han prescrito, y en caso de que tenga lugar un incumplimiento, tiene una connotación negativa que parece culpar al paciente de no haber seguido las instrucciones. Aguirrezabalaga y col<sup>234</sup> proponen también como muchos otros

autores usar el término adherencia para así definir el escalado de sintonía que existe entre el comportamiento del paciente y las recomendaciones por parte del médico o farmacéutico.; consiguiendo así darle un grado más de participación al paciente, y que las decisiones sean tomadas de manera compartida por ambos, el prescriptor y el paciente.

En la muestra poblacional obtuvimos un **62% de adherencia al tratamiento** y un **38% de no adherencia al tratamiento**. Un valor inferior al obtenido por Sánchez y col <sup>253</sup> en un grupo de pacientes de más de 65 años, polimedcados con más de 5 medicamentos, donde se observó un cumplimiento del 73,6%. Sin embargo, nuestros resultados son superiores a los resultados observados por Fernández y col. <sup>252</sup> y Palop y col <sup>253</sup> donde el cumplimiento fue considerablemente inferior.

En el año 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>250</sup> ya advirtió que sólo entre el 20-50% de los pacientes tomaban los medicamentos como los prescribe su médico. Los resultados observados en nuestra muestra poblacional son superiores a los descritos por la OMS. Es cierto que el incumplimiento va ligado también al tipo de enfermedad. La enfermedad descrita en nuestra muestra poblacional es una enfermedad crónica, y como tal, la OMS alertó de que la falta de adherencia en las enfermedades crónicas, supone un grave problema para la Salud Pública, por los resultados negativos que conlleva: tanto de fracaso de la terapia, como de un aumento de la frecuencia de las hospitalizaciones así como de una estancia prolongada, uso innecesario de los servicios de urgencia de hospitales y centros de salud, costosos cuidados intensivos, así como el incremento de los costes sanitarios. Por tanto cumplir con los tratamientos son todo ventajas tanto para el paciente como para el sistema nacional de salud.

Hiligsmann y col <sup>233</sup> justificaron en su estudio que esa falta de adherencia al tratamiento con bifosfonatos, repercute no sólo en los resultado de la salud sino también en el coste efectividad del tratamiento. Observando como mejoraban

ambos de manera significativa al aumentar el cumplimiento y/o adherencia.

Existen diversos ensayos controlados aleatorios diseñados para mejorar la adherencia a la medicación en condiciones de enfermedades crónicas como la de nuestro estudio.

Cetina y col <sup>235</sup> consiguen con un asesoramiento previo sobre los efectos secundarios posibles tras un tratamiento con anticonceptivos, mayores tasas de continuación de la terapia entre las usuarias.

Colina y col <sup>236</sup> mediante la educación del paciente, mejoraron las tasas de adherencia a un fármaco de liberación controlada.

Pradier y col <sup>237</sup> a través de sesiones individuales con enfermeras especializadas en la terapia antirretroviral, consiguieron que esa intervención educativa y asesoramiento fuera eficiente como para mejorar la adhesión a la terapia antirretroviral. Knobel y col <sup>242</sup> observaron en un estudio sobre terapia antirretroviral, la mejora de los datos de adherencia, esta vez con un tratamiento que se adaptaba al estilo de vida de manera individualizada, así como una información detallada de su uso.

Baird y col <sup>238</sup> realizaron un estudio con una simplificación en la dosificación, pero mismo tipo de tratamiento. Un grupo recibía una sola dosis al día con un fármaco de liberación prolongada y el otro grupo recibía dos dosis al día con un fármaco con el mismo principio activo pero en comprimidos al uso. Observaron como la adherencia fue mejor en el grupo con una sola dosis al día de medicamento, y además encontraron una mejor disposición por parte del paciente a seguir las instrucciones al simplificar su tratamiento. Al igual que Brown y col <sup>239</sup> que también consiguieron que los pacientes prefiriesen el fármaco de liberación prolongada, por ver reducida su dosis diaria.

Máquez y col <sup>240</sup> simplemente con una intervención que consistía en una llamada telefónica recordando a los pacientes cada tres meses como debían tomar su medicación, consiguieron mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico para las dislipemias en comparación con el grupo que no se llamó por teléfono para recordarle la toma.

Bailey y col <sup>241</sup> en este caso mediante un programa de asesoramiento individualizado sobre un grupo de asmáticos, frente a otro grupo de pacientes asmáticos, que sólo recibieron los típicos folletos informativos generales a esa enfermedad consiguieron una mejor adherencia en el grupo que recibió la mayor atención.

Peterson y col <sup>243</sup> usaron estrategias para mejorar la adherencia de un grupo de pacientes con epilepsia, como el asesoramiento individual, recipientes especiales para los medicamentos, un autoregistro de la ingesta de medicamentos y de sus crisis convulsivas, recordatorios al email y lograron no solo mejorar el cumplimiento del paciente sino también disminuir la frecuencia de las crisis.

Kripalani y col <sup>244</sup> mostraron que el tipo de intervenciones más eficaces son las que simplifican las demandas de la dosificación, las que implican seguimiento, así como sesiones informativas realizadas a los pacientes a través de varias sesiones.

Se han realizado estudios más específicos de prácticas farmacéuticas para mejorar la adherencia al tratamiento (Lim y col. <sup>245</sup> ). Estos autores con un programa exclusivo de farmacia consiguen mejorar no sólo el cumplimiento, sino los valores de glucosa, colesterol LDL y hemoglobina glicosilada. Bouvy y col <sup>246</sup> con monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS) que utilizan un registro informatizado, de tal forma que un microchip colocado en el tapón de cierre del envase de los comprimidos controla automáticamente la apertura de éste, registra así la hora y la fecha en que se produce la apertura del envase;

informará no sólo sobre el valor cuantitativo del incumplimiento, sino sobre cual es el patrón de horario en el que se produce. Así consiguen una mejora en el cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia coronaria.

Schneider y col <sup>248</sup> utilizando blisters con calendario, que iban indicando el día de la toma, lograron mejorar los resultados de adherencia con respecto al grupo que tomaba la medicación en botes. Lee y col <sup>247</sup> gracias a la educación en la medicación, al seguimiento farmacoterapéutico y los sistemas personalizados de medicación, mejoraron la adherencia a la medicación así como sus efectos sobre la presión arterial y el colesterol en pacientes mayores de 65 años con al menos cuatro medicamentos crónicos.

En nuestro estudio el 60% tomaban más de 5 medicamentos de manera crónica, la media de edad era también de 65 años, y cuando se realizó el test de Morisky-Green para determinar el grado de adherencia que tenían a la medicación, se aprovechó para hacer un recordatorio de cómo se tomaban el bifosfonato, cuales eran los pasos a seguir para conseguir la máxima efectividad del medicamento, así como para reducir los efectos secundarios posibles por un mal uso del mismo. Con todo ello, habría que continuar el estudio, y volver a realizarles la encuesta de Morisky-Green para ver si gracias a la intervención individualizada, con el asesoramiento especializado, se conseguían mejorar los datos que obtuvimos.

Ya que, como hemos visto, la adherencia es un aspecto fundamental para conseguir la efectividad de un tratamiento. Podremos realizar un diagnóstico de la enfermedad correcto, el medicamento prescrito podrá ser el adecuado, la dosis y la forma de toma será la más apropiada, el fármaco estará disponible para que el paciente lo adquiera, y sin embargo, sino lo usa de la manera idónea, se olvida de tomarlo, o no sigue las instrucciones dadas por el médico o farmacéutico, difícilmente conseguiremos que la terapia funcione.

El test que utilizamos para medir esa adherencia, fue el de Morisky-Green que según Rodríguez y col <sup>249</sup>, que hicieron una revisión del año 1990 al 2007 en el PubMed, de los tests de medición del cumplimiento terapéutico más usados en la práctica clínica. Observaron que el test indirecto más utilizado para medir el cumplimiento fue el de Morisky. Es sencillo, económico, sirve para investigar y valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica, al igual que el resto de tests indirectos. Sin embargo, una de las ventajas del test de Morisky que utilizamos en nuestro estudio, es que proporciona información sobre las causas del incumplimiento así como su alta especificidad y alto valor predictivo positivo.

De todas maneras es muy importante hacer las preguntas del test entremezcladas y no de manera consecutiva, para así comprobar la veracidad de las respuestas.

Al analizar los resultados de cada una de las preguntas, para observar donde podemos mejorar la adherencia al tratamiento (Tabla 41). La pregunta que mejor resultado obtuvo, fue acerca de si el paciente toma los medicamentos a las horas indicadas y el 93 % respondió que sí que lo hace correctamente. La pregunta que peor resultado obtuvo fue acerca de si el paciente dejaba de tomar la medicación si le sentaba mal, y el 17 % contestó que sí abandonaba el tratamiento. Los pacientes deberían consultar con su médico o farmacéutico antes de abandonar la medicación.

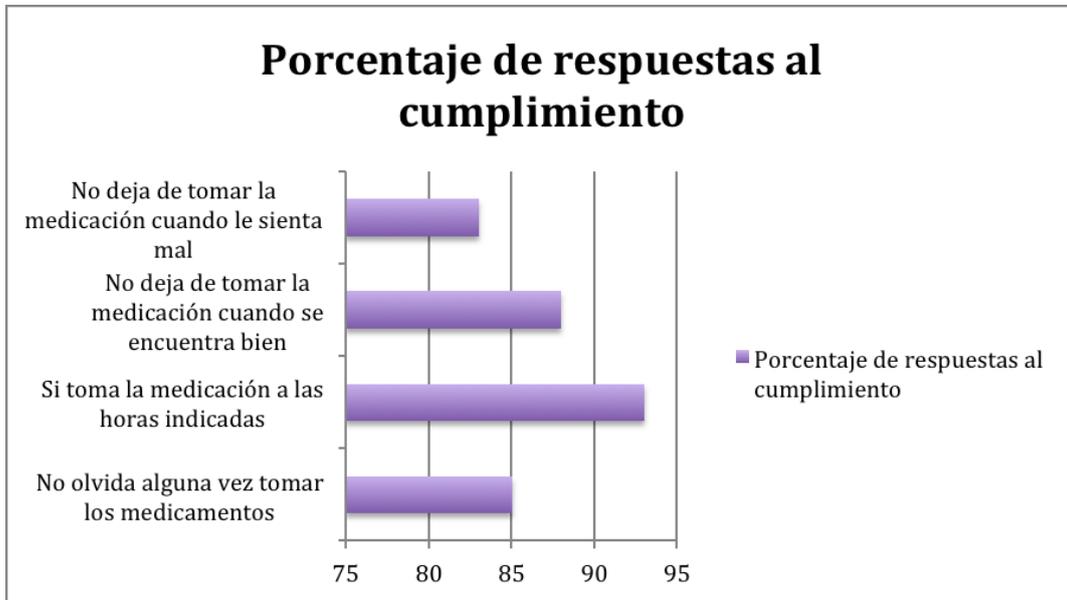
En un estudio en el que se le preguntó a los médicos acerca de las posibles causas de incumplimiento del tratamiento para la osteoporosis, respondieron que los pacientes abandonaban el tratamiento cuando les sentaba mal, como sucede en el 17% de pacientes de nuestro estudio. Los efectos secundarios son causantes de mucho de los abandonos de los tratamientos <sup>203</sup>. Los efectos secundarios de los bifosfonatos se caracterizan por problemas esofágicos, como esofagitis o úlceras esofágicas. Pueden evitarse ingiriendo el fármaco adecuadamente. Con un vaso

de agua, de manera erguida durante 30 minutos para el alendronato y risedronato, y 60 minutos para el ibandronato. Disminuyendo estos efectos adversos en las formas de administración semanales y mensuales, siendo en mayor grado la reducción en las formas de administración mensuales. Estos efectos secundarios no se manifiestan en las formas farmacéuticas que se administran por vía intravenosa <sup>204</sup>.

Además con un uso prolongado (más de 5 años) de los bifosfonatos, surgen nuevos efectos secundarios, ya que esa inhibición tan marcada del remodelado óseo, se ha observado que puede tener un efecto aditivo en el tiempo, y los bifosfonatos seguir acumulándose en el tejido óseo y provocar osteonecrosis maxilar o fracturas atípicas <sup>205</sup>.

**Tabla 41.** Descripción del grado de adherencia al tratamiento de la población de muestra

	Si	NO
¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para su enfermedad?	15 %	85 %
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	93 %	7 %
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	12 %	88 %
Cuando se encuentra mal, ¿deja de tomar la medicación?	17 %	83 %



**Figura 9.** Porcentaje de respuestas al test de cumplimiento terapéutico de Morisky-Green.

Se ha realizado un estudio comparativo para analizar si influía el tipo de bifosfonato en el grado de adherencia al tratamiento y hemos observado que lo que más influye en el cumplimiento de la adherencia a los antiresortivos es la posología no el tipo de bifosfonato (tabla 42). Al igual que en el estudio de Baird y col <sup>238</sup> y en el de Brown y col <sup>240</sup> donde se obtuvieron mejores resultados de adherencia cuando se reducía la ingesta de la toma del medicamento, de dos dosis diarias a sólo una dosis al día.

En nuestro estudio se obtiene mejor adherencia en los tratamientos de una vez al mes, con respecto a los de una vez a la semana. Con esto terminamos de entender porque Cannata y col <sup>204</sup> en el comité de expertos de SEIOMM, al realizar las guías del 2009 de práctica clínica para mujeres posmenopáusicas, deciden

incluir el zolendrato como opción entre el alendronato y el risedronato. Se trata de un bifosfonato que comparte con los otros dos su eficacia sobre los tres tipos de fractura: vertebral, no vertebral y de cadera, pero se diferencia en el tipo de administración, intravenosa una vez al año. En aquellos pacientes que no sean cumplidores en el tratamiento, por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal (de esa manera se salta ese paso) o enfermos polimedicados que no quieran estar pendientes de las tomas de la medicación, es preferible elegir este bifosfonato para conseguir mayor adherencia y por tanto mayor efectividad en el tratamiento.

**Tabla 42.** Nivel de adherencia según el tipo de bifosfonato

Bifosfonatos	Adherencia al Tratamiento %	
	NO	SI
Ac. Risedrónico 75mg	13	11
Ac. Risedrónico 35mg	9	2
Ac. Ibandrónico	13	13
Alendrónico/colecalciferol 5600UI	4	9
Alendrónico/colecalciferol 2800UI	6	10
Alendrónico 70mg	1	9

## 5.9 SALUD BUCODENTAL

El tratamiento con bifosfonatos es prolongado en el tiempo, lo que favorece la aparición de nuevos efectos secundarios que van a ir relacionados con su uso, como el caso de la osteonecrosis maxilar (ONM), de la cual hemos hablado detalladamente en la introducción.

El comité de expertos de la ASBMR <sup>149</sup> recomienda utilizar como definición de la ONM “un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula”. De todas maneras Sosa y col <sup>262</sup> nos recuerdan que es importante hablar de osteonecrosis maxilar no de osteonecrosis mandibular, porque también se ha visto que con frecuencia afecta a los maxilares superiores.

Los factores de riesgo de desarrollo de ONM están relacionados con:

- El tipo de bifosfonatos: la potencia del bifosfonato, la dosis, la duración del tratamiento.
- Factores locales al area: historia de cirugía, trauma e infección dental <sup>208</sup>.
- Factores demográficos: edad, raza, tabaco, pacientes con mieloma...

El tratamiento de la ONM, es uno de los objetivos de mayor relevancia en nuestro estudio, ya que tras una rigurosa búsqueda bibliográfica hemos observado que se trata de un tratamiento totalmente conservativo, que sólo puede controlar el dolor y la infección. Se basa en tratar con analgésicos y antibióticos los síntomas, realizar enjuagues con clorhexidina y evitar siempre en la medida de los posible el tratamiento quirúrgico. Sólo en el caso en que exista hueso necrótico en pacientes sintomáticos con evidencia de infección se procederá además a un desbridamiento superficial para evitar la irritación de los tejidos blandos aledaños <sup>209</sup>. Sin embargo no hay mucho más que se pueda hacer cuando aparece la ONM,

y no es una situación reversible una vez que se deja de tomar la medicación.

Por ello la **prevención** es fundamental en esta enfermedad, por tanto para disminuir el riesgo de padecer osteonecrosis maxilar, será de obligado cumplimiento:

- **Informar** al paciente debidamente **de las posibilidades que presenta de desarrollar la enfermedad** y por tanto de la necesidad de acudir al odontólogo antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Nuestros resultados muestran que **sólo se informó al 7% de los pacientes, el restante 93% de pacientes no fue informado** de las posibilidades de desarrollar este posible efecto secundario.

Las posibilidades de desarrollar la ONM, son diversas según los diferentes estudios. Kos y col <sup>255</sup> observaron que la enfermedad se desarrollaba no sólo con el uso de bifosfonatos intravenosos u orales, sino debido a factores que consideraron de riesgo como el sexo femenino, cirugía oral o uso de corticoides. Por otro lado Barrera y col <sup>256</sup> observaron como en 12 casos de pacientes expuestos a bifosfonatos orales durante más de tres años, el factor desencadenante de la ONM fue la extracción de un diente. Pazianas y col <sup>258</sup> en una revisión sobre la literatura existente en ONM en pacientes con bifosfonatos orales, observaron como características comunes en el desarrollo de la enfermedad eran: edad mayor de 60 años, sexo femenino, tratamiento dental invasivo y por supuesto el uso de bifosfonatos orales.

En cambio Fung y col <sup>257</sup> en su estudio retrospectivo del 2004 al 2012 observaron diferencias con respecto al tipo, duración, potencia y vía de administración del bifosfonato, que los otros estudios no tuvieron en cuenta. De los 88 pacientes que tomaban alendronato, estos necesitaron 5 años para que el 50% desarrollase la ONM. Sin embargo, de los 218 pacientes que se les administraba zoledronato, necesitaron de sólo 2 años para que el 50% desarrollase la ONM. La etiología de la enfermedad es multifactorial, así que ninguno de los

factores de riesgo desencadenantes puede ser excluido.

Con ello confirmamos que el bifosfonato zoledronato, al ser de administración intravenosa es más potente y necesita menos tiempo de administración para desarrollar la ONM. Carstos y col <sup>259</sup> en un estudio retrospectivo con 714.217 personas, observaron que el riesgo de desarrollar ONM es mayor con los intravenosos, apareciendo lesiones incluso antes de los 6 meses en el 12% de los casos, siendo incluso más agresivas y complicadas de resolver.

Eso no va a evitar que los bifosfonatos de administración oral desarrollen la ONM, simplemente que requieren de más tiempo de administración para causar los mismos daños. Ruggiero y col <sup>260</sup> también observaron en un estudio retrospectivo, que 56 pacientes en tratamiento con bifosfonatos intravenosos durante menos de un año habían desarrollado la ONM, pero que los 7 pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales, tomados de manera crónica en el tiempo, también habían desarrollado los signos y síntomas de la enfermedad, como la dificultad para cicatrizar después de extracciones, o el hueso mandibular expuesto.

Otto y col <sup>264</sup> en un reciente estudio de 470 casos de pacientes tomando bifosfonatos orales durante más de tres años, observaron que el 7,8% desarrolló ONM. Siendo además pacientes sin ninguno de los factores de riesgo conocidos, sólo tomando bifosfonatos orales. Diniz y col <sup>265</sup> observaron el desarrollo de la ONM asociado con bifosfonatos orales (alendronato), en una muestra de mujeres, mayores de 70 años, que en el 65% de los casos se habían realizado una cirugía dental en el último año, y un 35% no tenía ese factor de riesgo, pero llevaban prótesis removibles. Otros factores de riesgo también fueron identificados en la muestra, como un 65% con hipertensión y otro 35% tomando corticoides, pero todos cumpliendo perfectamente la definición dada por la ASBMR <sup>149</sup> sobre como identificar una osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos. No toda la

muestra tenía los factores de riesgo vistos hasta ahora en otros estudios, así que eso hace pensar que todavía hay más factores de riesgo por identificar.

Estos estudios sugieren que el desarrollo de ONM asociado a bifosfonatos orales es más frecuente de lo estudiado hasta ahora. Los bifosfonatos son los medicamentos más usados en el tratamiento de la osteoporosis a nivel mundial. En España se encuentran entre los 10 medicamentos más prescritos, así como entre los que más cuestan al sistema nacional de salud. Por lo tanto, en el futuro nos vamos a encontrar con un mayor número de casos de ONM asociada al consumo de bifosfonatos orales.

Joshi y col <sup>114</sup> observaron tras una revisión bibliográfica que el tiempo de seguimiento de los estudios oscila de 2 a 24 meses, tiempo relativamente escaso para sacar conclusiones. Diniz y col <sup>265</sup> obtuvieron resultados significativos en un grupo de pacientes que habían sido diagnosticados con la ONM a los 66 meses de iniciar el tratamiento.

Después de analizar la bibliografía existente al respecto, observamos la necesidad de tomar medidas para mejorar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Sólo el 7% de los pacientes fueron informados de los posibles riesgos asociados con una medicación que van a tener que mantener en el tiempo de manera crónica. Manfredi y col <sup>266</sup> destacan la importancia del médico que prescribe a la hora de recomendar al paciente un examen bucal antes de iniciar el tratamiento, al menos para los pacientes que no hayan ido al dentista en los últimos 12 meses. Sin embargo, no puede recaer todo el peso sobre el médico prescriptor como propone Manfredi, sino que debe ser también recomendado por el farmacéutico, cuando el paciente acude a retirar la medicación por primera vez.

- **Examen dental meticuloso y absoluto:** será esencial para valorar el estado oral actual del paciente, ya que la osteonecrosis es más fácil que aparezca ante situaciones de infección, caries, enfermedad periodontal. Si eliminamos o

disminuimos los factores asociados a la ONM, estamos contribuyendo a que no aparezca la patología. En nuestros resultados se observa que **sólo el 19 % de los pacientes recibió un tratamiento de cirugía oral antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Un 7% pacientes se realizó implantes, un 5% prótesis, un 3% endodoncias y reconstrucciones, un 2% extracciones y un 2% tratamientos periodontales.**

El porcentaje de nuestros pacientes que realizaron un tratamiento de cirugía oral antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos fue muy bajo. Diniz y col <sup>265</sup> proponen en su estudio que la primera estrategia para combatir el desarrollo de esta enfermedad debería ser hacer protocolos de actuación de salud bucal, antes de comenzar un tratamiento con bifosfonatos. Ya que como hemos visto, las lesiones por osteonecrosis maxilar son complejas y su curso clínico difícil de predecir, así que la prevención y un mayor control de los factores de riesgo será la mejor opción.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios <sup>232</sup> también recomienda, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, evaluar el estado de salud bucodental del paciente, así como si se encuentra en mal estado, proceder a ser examinado por el odontólogo. En caso de que se indique un tratamiento odontológico, proceder a completarlo antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

- **Exámenes adicionales** tales como radiografías estarán indicadas para un correcto reconocimiento dental.

- **Seguimiento clínico del enfermo:** la exploración oral debe ser mantenida en el tiempo en el caso de estos pacientes, para así poder descubrir a tiempo las probables complicaciones futuras. Detectar a tiempo determinados factores de riesgo como por ejemplo hueso expuesto, caries, infecciones, etc.. permitirá tener un mejor pronóstico. Ruggiero y col <sup>260</sup> concluyeron en su estudio retrospectivo de

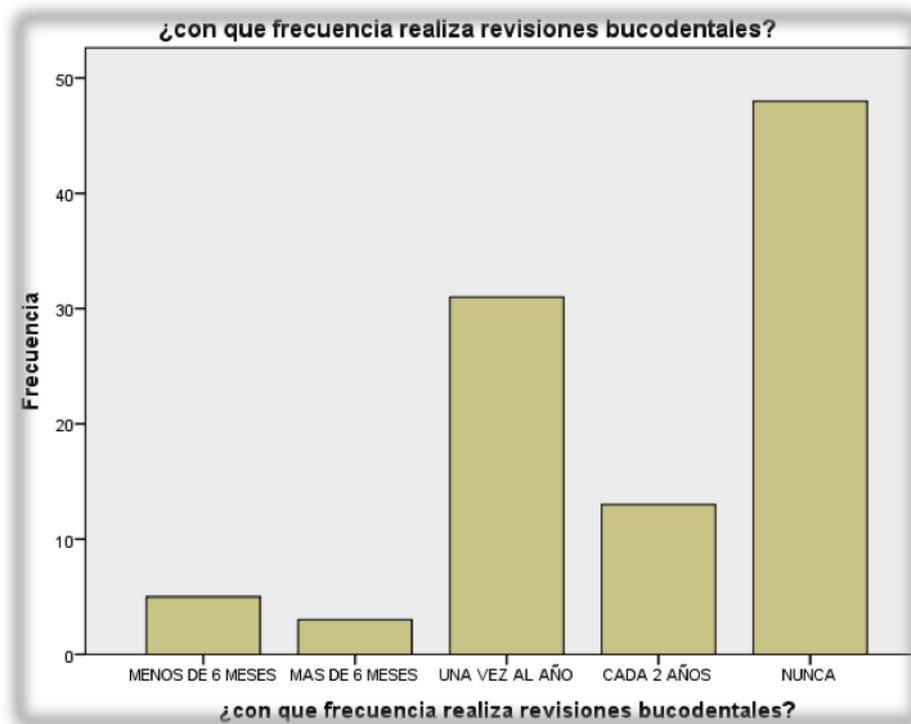
pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales e intravenosos que habían desarrollado ONM, que el diagnóstico precoz, sirve no sólo para prevenir sino para reducir la morbilidad de las lesiones destructivas que afectan al hueso de la mandíbula. Farrugia y col <sup>261</sup> incluyeron en su estudio una serie de recomendaciones que abarcaban también un estrecho seguimiento de la salud bucal del paciente, así como evitar cirugías dentales durante el tratamiento, o evaluar el estado dental del paciente antes de administrar el bifosfonato.

En nuestro estudio se observa que sólo un **45% de los pacientes acudió al dentista una vez iniciado el tratamiento con bifosfonatos**, y un **55% de pacientes todavía no había acudido al dentista una vez iniciado el tratamiento**. Esta cifra la debemos mejorar, ya que el seguimiento de estos pacientes es primordial para evitar el desarrollo de la ONM o mejorar su estado clínico. Manfredi y col <sup>266</sup> en un estudio con 25 pacientes diagnosticados con osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos, consiguió registrar un 91% de mejora de la enfermedad, con un seguimiento de 16 meses de media.

El problema para conseguir el seguimiento del paciente, lo tenemos en la frecuencia de las visitas que los pacientes realizan al odontólogo (figura 10). En nuestro estudio se observa que el **48% de los pacientes nunca programaban revisiones en el dentista** y sólo acudían al especialista en caso de dolor. Un **31% pacientes acudían al dentista una vez al año**, seguido de un **13% pacientes que lo hacía cada dos años**. Sólo el **5% pacientes visitaba la consulta cada menos de seis meses** y el **3% de los pacientes lo hacía cada seis meses**. No observamos diferencias significativas en la frecuencia que realizan las revisiones bucodentales en función de la edad ( $p \geq 0.05$ ). Ni tampoco en cuanto al nivel educacional.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios <sup>232</sup> también recomienda, que durante el tratamiento con bifosfonatos las revisiones al odontólogo se realicen de manera regular. En nuestra población no lo estamos consiguiendo, y habrá que incidir en este punto. En caso de finalmente proceder a

una intervención dental, se debe ser tan conservador como sea posible (para mantener la pieza).



**Figura 10.** Frecuencia de visitas al dentista.

- **Promover el cuidado y la higiene oral:** desde la farmacia o la consulta del dentista es muy importante educar en una correcta higiene oral, para así disminuir los posibles factores de riesgo que causan la ONM. Recomendar enjuagues de clorhexidina, que es un antiséptico, que ayuda a prevenir infecciones, así como enjuagues de flúor que fortalecen el diente y disminuyen la placa bacteriana.

Marx y col <sup>263</sup> realizaron unas pautas generales para tratar y prevenir la ONM, una buena higiene oral, el uso de colutorios con clorhexidina al 0,12%, el uso de antibióticos de manera interrumpida o continuada en el tiempo, así como intentar evitar la cirugía o el desbridamiento en la medida de lo posible.

Vidal y col <sup>149</sup> destacan que las recomendaciones actualmente se basan en la prevención, con una mayor frecuencia en las visitas al dentista así como en medidas higiénicas dentales

La prevención es importante para evitar o reducir el desarrollo de las lesiones por ONM, ya que el pronóstico de la ONM es mucho mejor en estadios iniciales.

En el cuestionario también quisimos preguntar sobre el conocimiento del paciente, respecto al riesgo de realizarse una intervención de cirugía bucodental durante su tratamiento con bifosfonatos. El **89% pacientes no conocía el riesgo** que suponía **una intervención** de ese tipo estando en tratamiento con antirresortivos. Sólo un **11% pacientes era consciente del posible riesgo**.

Estos resultados son alarmantes ya que estudios como el de Poxleitner y col. <sup>254</sup> resaltan la importancia de que los pacientes sean informados del posible riesgo de ONM con el tratamiento con bifosfonatos, para que así puedan tomar las medidas apropiadas antes de iniciar el tratamiento, tales como mejorar su salud bucal. Sobretudo deben ser informados ya que los bifosfonatos pueden persistir en el hueso durante más de 15 años, y sería un despropósito no hacerles partícipes de toda la información respecto a este tipo de medicamentos.



## **VI - CONCLUSIONES**



## VI - CONCLUSIONES

- La muestra poblacional se caracteriza por mayores de 65 años, predominantemente del sexo femenino, sin estudios, raza caucásica e índice masa corporal (IMC) normal, polimedicados, destacándose que realizan actividad física y la ausencia de factores de riesgo como el tabaco, café o alcohol.
- Se observa una relación significativa entre el número de enfermedades y el número de medicamentos que consumen. Prevalcieron entre las afecciones crónicas no transmisibles la hipertensión arterial, y los trastornos gastroduodenales.
- El grado de depresión fue mayoritariamente leve, siendo mayor en el rango de edad entre los 65 y 75 años.
- La adherencia a la dieta mediterránea es buena, lo que contribuye a un mejor mantenimiento de la salud ósea. Sin embargo, la atención farmacéutica se centró fundamentalmente en la mejora del consumo de derivados lácteos, verduras y pescado para mejorar la osteoporosis.
- Los medicamentos más utilizados por nuestra muestra poblacional fueron de mayor a menor utilización los siguientes: suplementos de calcio y vitamina D, fármacos antihipertensivos, inhibidores de la bomba de protones, hipolipemiantes y ansiolíticos.
- El alendronato en sus diferentes formas farmacéuticas fue el bifosfonato más utilizado, seguido del risedronato y por último el ibandronato.
- Al valorar las interacciones se observa que la mitad de los pacientes que utilizaban suplementos de calcio, no esperaban el tiempo suficiente entre

el consumo del bifosfonato y el suplemento. La intervención farmacéutica incidió en prevenir esta interacción y conseguir mayor efectividad del medicamento.

- La adherencia al tratamiento farmacológico fue de un 62%. Sin embargo se observa que los pacientes abandonan el tratamiento cuando aparecen efectos secundarios, sin consultarlo con el médico o farmacéutico.
- El 93%, no fue informado del posible riesgo de osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. A pesar de que no existe más tratamiento que la prevención para evitar el desarrollo de la ONM. El 55% no había acudido al dentista una vez comenzado el tratamiento con bifosfonatos. El 48% de los pacientes sólo acudían a la consulta del dentista en caso de dolor. Por lo que es incluso más difícil conseguir un buen mantenimiento de la salud bucal, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Al 88% de los pacientes no se les recomendó acudir al dentista antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, casi el mismo porcentaje, el 89% no era consciente del riesgo que a veces puede suponer tener una intervención de cirugía bucal estando en tratamiento con este tipo de medicación.
- Se observa que de todos los efectos adversos de los bifosfonatos, (osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas, dolor muscoesquelético y problemas gastroesofágicos) el médico sólo informa a los pacientes respecto a la prevención de los efectos secundarios relacionados con los trastornos gastrointestinales. Sin embargo sería importante informar a los pacientes sobre cómo prevenir la ONM por la repercusión que este problema ocasiona en la calidad de vida de los pacientes.

- La atención farmacéutica se basó fundamentalmente en medidas higiénico-dietéticas. Se incidió sobre los factores de riesgo modificables, para mejorar su salud ósea y reducir la osteoporosis.



## VII – BIBLIOGRAFÍA



## VII BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán García A, Pérez Ortiz L, Sancho Castiello M. Las personas mayores en España. Datos estatales y por comunidades autónomas. 2004; 331.
2. Instituto Nacional de Estadística. INE. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. 2014.
3. Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS. Compliance with antihypertensive drug therapy. Ann N Y Acad Sci. 1978;304:390-403.
4. Van der Hofstadt Román CJ, Rodríguez Marín J, Orín Arroniz JM, García Gutiérrez R, Ortuño Macía A. Cumplimiento terapéutico y representación de la enfermedad en hipertensos. Centro de Salud Almoradí. 1997;1:574-582.
5. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta. ¿ Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? . Revista Medicina de Familia. 2000;1:13-19.
6. Escamilla Fresnadillo J, Castañer Niño O, Benito López S, Ruiz Gil E, Burrull Gimeno M, Sáenz Moya N. Motivos de incumplimiento terapéutico en pacientes mayores polimedicados, un estudio mediante grupos focales. Revista Atención Primaria. 2008;40(2):81-85.
7. Consejo General de Farmacéuticos. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España (III).Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en Farmacia Comunitaria. Revista farmacéuticos nº400. 2014; 1: 51-58.

8. National Institutes of Health. NIH Consensus Conference Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
9. Fobes Ap. Fuller Albright, His concept of postmenopausal osteoporosis and what came of it. Clin Orthop Relat Res. 1991; 269:128-141.
10. Hobecker O, Guayán V, Mango N, Giménez S. Impacto de la osteoporosis sobre la población. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de N° 144 . 2005; 1: 24-27.
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía Rápida para los Servicios de Atención Farmacéutica al paciente con Osteoporosis. 2012;1: 1-101.
12. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Melton II J. Epidemiology and classification of osteoporosis. Oxford Journals, Rheumatology. 2008; 43: 1917-1923.
13. González L.A., Vázquez G.M, Molina J.F. Epidemiology of osteoporosis. Revista Colombiana de Reumatología. 2009; 16: 61-75.
14. Riancho J.A, Delgado-Calle J. Osteoblast-osteoclast interaction mechanism. Reumatología Clínica. 2011;7 : 1-4.
15. González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Pozo Cano M.D, Navarro Jiménez M.C, Aguilar Cordero M.J, Tristán Fernández J.M. Type I involutive osteoporosis in the postmenopausal woman: diagnosis and clinical management. Revista española de enfermedades metabólicas. 2009; 18: 1132-1141.

16. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. IMAJ . 2003;5 :509 – 515.
17. National Institutes of Health. NIH Consens Conference Statement. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. National Institutes of Health. 2000; 17: 1-36.
18. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. Rev. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Osteoporosis Metabo. Minera. 2010; 2 : 3-7.
19. Brunetto OH., Osteoporosis en Pediatría. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2006 ; 43: 4-7 .
20. Tresguerres J.A.F , Prieto S. Fisiología Humana. Mc Grall Hill. 2005; 3: 981-994.
21. Sofía Oviedo G. Osteoporosis secundaria. Tratamiento actualizado. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24: 805-811.
22. Abdel-Kader N, Cardiel M, Navarro Compan V, Piedra Priego J, González A. Enfermedad de Cushing como causa de osteoporosis grave. Un reto. Reumatología Clínica. 2012; 8: 278-279.
23. Araya Vero Q. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. Revista médica clínica Las Condes. 2013; 24: 768-777.
24. Moro-Álvarez M.J, Blázquez Cabrera J.A, Osteoporosis en el varón. Revista clínica Española. 2010; 7: 342-349.
25. Fischer G, Neira L, Ferreiro M, Torres C, Giadrosich R, Milinarsky T,

- Arriagada M, Arinovich S. Densitometría ósea en niños leucémicos al completar el primer mes de quimioterapia. *Revista médica chile*. 2005; 133; 71-76.
26. Alonso Álvarez B, Alemán Valls R, Rodríguez Rodríguez M, Llanos Muñoz M, Emilio González R, Batista López N. *Estudios Canarios: Anuario del Instituto de estudios canarios*. Institutos canarios. 2008; 52: 137-148.
27. Koroltchouk V, Love R. El tamoxifeno para el control del cáncer de mama en el mundo. *Pan American Journal of Public Health*. 1994; 71: 315-325.
28. Pacifici S. Evaluación de la densidad mineral ósea en la monitorización de los efectos del tratamiento de cáncer de mama con inhibidores de la aromataasa: la importancia del cambio mínimo significativo. *Ecotomografía médica*. 2014; 5: 49-54.
29. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martínez A, Romero Muñoz M, Manuel Gómez Sáez J, Luque Fernández I, Varsavskyf M, Guadalix Iglesias S, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar M, Vidal Casariego A, Rozas Morenoi P, Cortés Berdonces M, Fernández García D, Calleja Canelas A, Palma Moyaj M, Martínez Díaz-Guerrag G, Jiménez Moleón J, Muñoz Torres M. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59: 174-196.
30. Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo KJ. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int*. 2007; 99:141-146.
31. Van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in

- patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 55-62.
32. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997; 40: 228-233.
33. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 145-153.
34. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008; 19:1407-1416.
35. Tapia A, Karina S. Cambios en la densidad mineral ósea en pacientes que reciben terapia antiandrogénica para el cáncer de próstata. *Revista de la Universidad de la república.* 2014; 1: 1-46.
36. Mendoza S, Noa M, Más R. Osteoporosis y enfermedad cardiovascular. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2007; 38: 114-123.
37. Arbonés G, Carbajar A, Gonzalvo B, González- Gross M, Joyanes M, Marques-López M, Martín M.L, Martínez A, Montero P, Núñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset M.A, Sánchez-Muniz F.J, Vaquero M.P. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo Salud pública de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutrición Hospitalaria.* 2003; 18: 109-137.
38. González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Revista Osteop Metb Min.* 2012; 2: 5-17.

39. Keith McCorminck R. Osteoporosis: Integrating biomarkers on other Diagnostic Correlates into the Management of Bone Fragility. *Alternative Medicine Review*. 2007; 12: 113-145.
40. Salech M.F, Jara L.R, Michea A.L. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2012; 23: 19-29.
41. Arraigada R.L, Jirón A.M, Ruiz A.I. Uso de medicamentos en el adulto mayor. *Revista Hospital Clínico Universitario Chile*. 2008; 19: 309-317.
42. O'Mahory D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008; 37: 138-141.
43. Lugones Botell M. Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas actuales. *Revista Cubana Obstetricia y Ginecología*. 2001; 27: 1561-1565.
44. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina Daniel O, Negri A, Sánchez A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Revista Argentina de Osteología*. 2007; 6: 27-42.
45. Duaso E, Casas A, Formiga F, Lázaro del Nogal M, Salva A, Marcellan T, Navarro C. Unidades de prevención de caídas y de fracturas osteoporóticas. Propuesta del grupo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2011; 46: 268-274.
46. Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2001; 25: 117-141.

47. Mira Ferrer L, De la Fuente Díez E. Osteoporosis: una patología con afectación personal, familiar, laboral y social. *Revista Medicina y seguridad del trabajo*. 2007; 53: 43-47.
48. Menchén L, Ripoll C, Breton I, Moreno C, De la Cuerda C, Camblor M, García-Peris P, González Lara V, Cos E. Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20: 26-37.
49. Rodríguez J.P, Astudillo P, Ríos S, Seiz G, Pino A. Adipogénesis y osteoporosis. *Revista médica Chile*. 2009; 137: 827-836.
50. Weisinger JR. Avances recientes en el centro de la fisiopatología de la osteoporosis. *Revista Academia Biomédica Digital*. 2003; 14: 31-38.
51. Peris Bernal P. Osteoporosis en individuos jóvenes. *Revista de reumatología clínica*. 2010; 6(4): 217-223.
52. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba M.J, Álvarez L, Ros I, Muxí A, Reyes R, Guañabens N. Aetiology and clinical characterist of males osteoporosis. Have they changed in the last few years?. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26: 582-588.
53. Kanis J.A, Burlet N, Cooper C, Delmas P.D, Reginster J.Y, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal woman. *Osteoporosis Inter*. 2008; 19: 399-428.
54. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico. *Revista Osteoporosis Metabolismo Mineral*. 2010; 2 (4) : 15-20.
55. Padierna Luna J.L. Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis. Estudio

- por ultra sonometría del calcáneo. *Med. Int. Mex.* 2008; 24 (4): 278-283.
56. Pareja López M, López Jiménez R.M. Tratamiento fisioterápico en el anciano con fracturas osteoporóticas. *Fisioterapia.* 2005; 27(1): 24-29.
57. Quevedo L.I, Martínez B.M, Castillo N.M, Rivera F.N. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of hip fracture in Chilean elderly women. *Rev Méd Chile.* 2008; 136: 475-481.
58. Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial. An. Sist. Sanit. Navarra.* 2003; 26(3): 29-52.
59. Bates D.W, Black D.M, Cummings S.R. Clinical use of bone densitometry: clinical application. *JAMA.* 2002; 288(1): 898-900.
60. Blake G.M, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitometry.* 2007; 10: 102-110.
61. Bliuc D, Nguyen N, Center J, et al. Mortality Risk Associated with Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA.* 2009; 301(5): 513-521.
62. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4(1): 5-17.
63. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis: definición, epidemiología. *Rev. Osteoporos Metab Mine.* 2010; 2 (3): 5-7.

64. Mastaglia, Bagur A, Goldstein G, Parisi MS, Oliveri B. Results of a detection campaign in a population at risk of developing osteoporosis and fractures. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2005; 14: 61-66.
65. Orueta R, Gómez – Cano S. Interpretación de la densitometría. *Semergen*. 2010; 36: 27-30.
66. Wilson HG. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 161-162.
67. Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 97-106.
68. Haynes R.B, Taylor D.W, Sackett D.J, editors. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore; John Hopkins University Press: 1976; 1: 24-40.
69. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia M, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med. oral patol. oral cir. bucal (Internet)*. 2006; 11(2): 151-157.
70. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit. Rev. Eukaryot de Gene Expre*. 2009; 19(3): 219-233.
71. Martínez Llanos R, Pérez Castilla J, Moruno García R. Estudio comparativo del efecto de la calcitonina, bifosfonatos y magnetoterapia en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. *Rehabilitación*. 2002; 36(1): 19-28.
72. Hernández-Lorenzo Z, Mancillas-Adame L, González-González J, Garza-Muñoz R, Villarreal-Pérez J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2012; 20 (1): 25-29.

73. René Guerra J, Ramón Urdaneta J, Noren Villalobos I, Contreras Benítez A, García J, Saleh Baabel N, Guerra M, Lozada M. Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2015; 80 (5): 385-393.
74. Csermely T, Halvax L, Szilágyi A. Amenorrea en la Adolescencia y Riesgo de Osteoporosis en la Menopausia. *Maturitas.* 2007; 56 (4): 368-374.
75. Mas J, Cabanes T, Marí B. Prevalencia de la osteoporosis y su asociación a factores de riesgo en personas mayores de ambos sexos en Mallorca. *Medicina Balear.* 2007; 22(3): 9-24.
76. Nogués J, Goday A, Peña M, Benaiges D, De Ramo M, Crous X, Vial M, Pera M, Grande L, Díez-Pérez A, Ramón J. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: estudio prospectivo comparativo con el bypass gástrico. *Cir. Esp.* 2010; 88 (2): 103-109.
77. Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkin Carranza F. Escala de riesgo de osteoporosis. *Revista española de enfermedades metabólicas óseas.* 2005; 14 (5): 81-85.
78. Guinot Gasull M, Cornellana M.J. La menopausia al inicio del siglo XXI: "Factores de riesgo de osteoporosis". Editorial Glosa, S.L. 2009.
79. Martí-Cabrera M, Martí-Masanet M, Esplugues V.J. ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones?. *Revista Gastroenterología y Hepatología.* 2011; 34: 271-277.
80. Jordán Padrón M, Pachón González L, Ponce de León R, Robainas Fiallo I, Moreno Kim SE. Osteoporosis: ¿Un problema de salud prevenible?. *Revista*

- médica electrónica. 2006; 28(5).
81. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, Gimeno A, Pegenaute E. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin*. 2004; 123 (3): 85-89.
  82. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Revista de Gastroenterología y Hepatología*. 2012; 35 (6): 411-420.
  83. Sellares V.L, Torregrosa J.V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV, V (no en diálisis). *Sociedad Española de Nefrología*. 2008; 28 (3): 67-78.
  84. Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez J.P. Osteoporosis secundaria. *Anales del sistema sanitario Navarro*. 2003; 26 (3): 53-62.
  85. Barba Evia J.R. Marcadores remodelado óseo y osteoporosis. *Rev. Mex Patrol Clin*. 2011; 58 (3): 113-137.
  86. Drnovsek M, Echín M, Ercolano M, Rubín Z. Prevention and treatment of osteoporosis in multiple myeloma, early stages of breast cancer and prostate cancer. *Revista argentina endocrinología metabólica*. 2011; 48 (2): 107-113.
  87. Sallés M, Holgado S, Navarro J.T, Ribera J.M, Riera E, Millà F, Tena X. Osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica. Estudio de 6 casos. *Medicina clínica*. 2007; 128: 216-218.
  88. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina O, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia M.S, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento

- de la osteoporosis. *Medicina (B. Aires)*. 2012; 73 (1): 55-74.
89. Robles G.I, Jiménez S.J, Jiménez A.L. Osteoporosis posmenopáusica. *Boletín de información farmacoterapéutico del Servicio Murciano de Salud*. 2009; 2 (2): 1887-2271.
90. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ranelato de Estroncio ( Protelos, Osseor): Riesgo de Reacciones graves de hipersensibilidad. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. 2007.  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI\\_2007-17\\_protelos-osseor.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-17_protelos-osseor.htm)
91. Spivacow F, Sarli M, Buttazzoni M. Tratamiento con bifosfonatos y fracturas atípicas. *Revista Medicina Buenos Aires*. 2009; 69 (6): 612-618.
92. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone*. 2007; 41: 882–887.
93. Modi A, Sen S, Adachi JD, Adami S, Cortet B, Cooper AL, Geusens P, Mellstrom D, Weaver J, Van der Bergh JP, Nguyen AM, Sajjan S. Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: baseline results of the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 1227-1238.
94. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, Leboff MS; Liu S, Looker AC, Wallace TC, Wang DD. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 367-376.
95. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Strom O. Persistence with

- denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2401-2411.
96. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Denosumab (Prolia®, XGeva®): Riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. 2014. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_13-2014-Denosumab.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm)
97. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, Shinomiya K, Asao Y, Katsumata K, Hagino H, Inoe T, Nakano T, Mizunuma H. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100mg versus monthly intravenous ibandronate 1mg in Japanese patients with primary osteoporosis. 2015; 26: 2685-2693.
98. Vicente Molinero A, Lou Arnal S, Medina Orgaz E, Muñoz Jacobo S, Ibáñez Estrella JA. Tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos: aproximaciones a nuestra realidad asistencial. *Atención Primaria.* 2011; 42 (2): 95-99.
99. López-Labady J, Moret de González Y, Alzaibar C, Kling E, Abdul Hadi S, De Cámara. Conocimiento y manejo de médicos venezolanos sobre complicaciones inducidas por bifosfonatos en el complejo maxilar mandíbula. Estudio transversal. *Acta Bioclínica.* 2014; 4(8): 20-33.
100. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: More research needed. *J bone Min res.* 2006; 21: 1503-1005.
101. Martínez-Morillo M, Gardos D, Holgado S. Osteoporosis premenopáusica: ¿cómo tratarlo?. *Reumatología clínica.* 2012; 8 (2): 93-97.
102. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton 3rd LJ.

- Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994; 15: 551–555.
103. Amaro Cedon L. 9ª Acción centrada en pacientes con osteoporosis servicio de dispensación de bifosfonatos intravenosos. *Panorama actual del medicamento*. 2012; 352: 288-292.
104. Salech M.F, Jara L.R, Michea A.L. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista médica clínica Las Condes*. 2012; 23: 19-29.
105. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159(5): 484–90.
106. Cardona F, Bagan J.V, Sainz E, Figuerido J, Giner F, Vidan F.J. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos: actualizaciones y puesta al día. *Anales Sist. Sant. Navarro*. 2009; 32 (3): 423-437.
107. Rogers M.J. Review From Molds and Macrophages to Mevalonate: A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004; 75: 451–461.
108. Frith J.C, Rogers M.J. Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclasts and macrophages in vitro. *JBMR*. 2003; 18 (2): 204-212.
109. Ruggiero S.L, Dodson T.B, Assael L.A, Landesberg R, Marx R.E, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67 (1): 2-12.

110. Marx R, E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1118.
111. Ruggiero S.L, Mehrota B, Rosenberg T.J, Engroff S.L. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 527-534.
112. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D.W, Ebeling P.E, Felsenberg D, Gagel R.F, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley L.K, McGowan J, McKee M.D, Mohla S, Pendrys D.G, Raisz L.G, Ruggiero S.L, Shafer D.M, Shum L, Silverman S.L, Poznak C.H.V, Watts N, Woo-Bin S, Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1479-1491.
113. Arbildo-Vega H, Chumpitaz-Durand R, Vidal-Mosquera A. Osteonecrosis de los maxilares relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Una revisión. *KIRU.* 2014; 11 (1): 90-100.
114. Joshi J, Rollón A, Coello J, Lledó E, Lozano R, Sánchez-Moliní M, Berart P. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Rev Española Cirugía Oral Maxilofacial.* 2011; 33 (1): 15-21.
115. Migliorati C.A, Schubert M.M, Peterson D.E, Seneda L.M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005; 104(1): 83-93.
116. Junquera L.M, Martín G.R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos: recomendaciones de la

- Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2008; 30: 145-156.
117. Hewitt C, Farah C.S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 319–328.
118. Barrientos L.F, Peral B.C, de la Peña G.V, Sánchez L.C, García J.C, Serrat A.S, Hernández A.V. La osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: Prevención y Actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2007; 29 (5): 309-317.
119. Pastor D.Z, Garatea J. C, Martino R.G, Etayo A.P, Sebastián C.L. Osteonecrosis maxilar y bifosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med. oral patol. oral cir.bucal.* 2006; 11(1): 76-79.
120. Ross J.R, Saunders Y, Edmonds P.M, Patel S, Broadley K.E, Johnston R.D. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J.* 2003; 327-469.
121. Jaimes M, Oliveira G.R, Olate S, Albergaira J.R. Bisphosphonate related to osteonecrosis of the jaws. Literature review. *Av. Odontostomatol.* 2008; 24(3): 219-226.
122. Whooley M.A, Kip K.E, Cauley J.A, Ensrud K.E, Nevitt M.C, Browner W.S. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Archives of Internal Medicine.* 1999; 159(5): 484-490.
123. Guerrero Y.U, Uzcátegui L.R, Torres A, Escalante K, Acosta M. Densidad mineral ósea en pacientes premenopáusicas con depresión: Relación con los niveles séricos de cortisol, proteína c reactiva y marcadores óseos. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2010; 8(3): 99-107.

124. Eskandari F, Martinez P.E, Torvik S, Phillips T.M, Sternberg E.M, Mistry S, Ronsaville D, Wesley R, Toomey C, Sebring N.G, Reynolds J.C, Blackman M.R, Calis K.A, Gold P.W, Cizza G. Low Bone Mass in Premenopausal Women With Depression. *Arch. Int. Med.* 2007; 167(21): 2329-2336.
125. Miller A.H, Maletic V, Raison C.L. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Psiquiatr. Biol.* 2010; 17(2): 71-80.
126. Cassano P, Argibay P. Depresión y neuroplasticidad. Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune. *Medicina (B. Aires).* 2010; 70(2): 185-193.
127. Mussolino M.E. Depression and Hip Fracture Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Public Health Reports.* 2005; 120 (1): 71-75.
128. López A.V, Aroche A.A, Bestard J.R, Ocaña N.F. Uso y abuso de las benzodiacepinas. *Medisan;* 14(1): 555-566.
129. Medina J, García de Leon M. Efectos secundarios de los antidepresivos. *Vigilia-Sueño.* 2004; 16 (1): 48-57.
130. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. 2010; 7-253.
131. Loza E. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Anales Sis San Navarra.* 2003; 26(3): 91-98.
132. Cumming S.R, Black D.M, Thompson D.E, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral

- fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998; 280(24): 2077-2082.
133. Harris S.T, Watts N.B, Genant H.K, McKeever C.D, Hangartner T, Keller M, Chesnut C.H, Brown J, Eriksen E.F, Hoseyni M.S, Axelrod D.W, Miller P.D. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; 282(14): 1344-1352.
134. Delmas P.D, Recker R.R, Chesnut III C.H, Skag A, Stakkestad J.A, Emkey R, Gilbride J, Schimmer R.C, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from BONE study. *Osteoporos*. 2004; 15(10): 792-798.
135. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno M.C. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud pública México*. 2000; 42(2): 144-154.
136. Faus M.J, Martínez-Romero F. "La Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha". *Pharm. Care Esp*. 1999; 1: 52- 61.
137. Strand L.M, Morley P.C, Cipolle R.J, Ramsey R, Lamsam G.D. "Problemas relacionados con el medicamento: su estructura y función". *Pharm. Care Esp*. 1999; 1: 127-132.
138. Sánchez A. Bifosfonatos; ¿ Por cuánto tiempo?. *Actualiza. Osteolog*. 2006; 2(2): 86-88.

139. Masoni A, Morosano M, Tomat M.F, Pezzotto S.M, Sánchez A. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas de cadera. Análisis multivariado. *Medicina (B. Aires)*. 2007; 67 (5): 423-428.
140. Sanz J. Recomendaciones para la utilización de la adaptación española del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) en la práctica clínica. *Clínica y Salud*. 2014; 25: 39-48.
141. Piotrowski C, Gallant N. Research use of clinical measures for anxiety in the recent psychological literature. *Journal of Instructional Psychology*. 2009; 36: 84-86.
142. Beck A.T, Steer R.A. Manual BAI. Inventario de Ansiedad de Beck (adaptación española de J. Sanz). 2011.
143. Moral de la Rubia J. Validación de un formato simplificado del Inventario de Depresión de Beck (BDI-2). *Psicología Iberoamericana*. 2013; 21(1): 42-52.
144. Abellán J.A, Zafrilla M.P.R, Montoro-García S, Mulero J, Pérez A.G, Leal M, Guerrero L, Ramos E, Ruilope L.M. Adherence to the "Mediterranean Diet" in Spain and its relationship with cardiovascular risk (Dimerica Study). *Nutrients*. 2016; 8 (11): 680.
145. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulou D. La adherencia a la dieta mediterránea y la supervivencia en una población griega. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348 (26): 2599-2608.
146. Rodríguez M.A.C, García-Jiménez E, Busquets A.G, Rodríguez A.C, Pérez E.M, Faus M.J, Martínez F.M. Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care*. 2009; 11(4): 183-191.

147. Pacheco-Pantoja E.L, Alvarez-Nemegyei J. Estatinas y osteoporosis: una promesa latente. *Reumatología clínica*. 2014; 10(4): 201-203.
148. Saller A, Maggi S, Romanato G, Tonin P, Crepaldi G. La diabetes y osteoporosis. *Aging Clin. Exp. Resp.* 2008; 20(4): 280-289.
149. Vidal M.A, Medina C, Torres L.M. Seguridad de los Bifosfonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2011; 18(1): 43-55.
150. Oria E. Factores preventivos y nutricionales de la osteoporosis. *Anales Sis. San. Navarra*. 2003; 26(3): 81-90.
151. Adrove R.M., Juste D.J, Tuset C. M, Codina J.C, Ribas S.J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm. Hosp.* 2000; 24(2): 74-82.
152. Torregrosa J.V, Ramos A.M. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2010; 30 (3): 288-296.
153. Sanz J, Vázquez. Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. *Psicothema*. 1998; 10(2): 303-318.
154. Rodríguez M.C, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A.C, Faus M.J. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención primaria*. 2008; 40(8): 413-417.
155. Quesada G.J. Mecanismo regulador del osteoblasto por la leptina; las piezas del rompecabezas que relacionan peso y densidad mineral ósea comienzan a encajar. *Rev. Esp. Enf. Metab. Oseas*. 2002; 11: 131-132.
156. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez P, Fernández M.L, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico

- antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria*. 1992; 10: 767-770.
157. Sabater Hernández D, Martha Milena S, Faus Dáder M.J. Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapéutico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF). 2007.
158. Grodin J.M, Siiteri P.K, Macdonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 36(2): 207-214.
159. Reyes Balaguera J, Moreno Olmos J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Aten. Primaria*. 2005; 35(7): 342-347.
160. Lugones Botell M. Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas actuales. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* 2001; 27(3): 199-204.
161. Krall E.A, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14(2): 215-220.
162. García-Testal A, Monzó A, Rabanaque G, González A, Romeu A. Relación entre hipertensión arterial y osteoporosis en la menopausia. *Hipertensión*. 2006; 23(2): 41-48.
163. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular and metabolic disease. *S. Eur. J. Nutri.* 2013; 52(1): 1-24.
164. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Revisión. Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea. *Nutr. Hosp.* 2014; 29(5): 989-996.

165. Martínez-Ramírez M.J, Palma S, Martínez-González M.A, Delgado-Martínez A.D, De la Fuente C, Delgado-Rodríguez M. La ingesta de grasas en la dieta y el riesgo de fracturas osteoporóticas en los ancianos. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61(9): 1114-1120.
166. Trichopoulou A, Georgiou E, Bassiakos Y, Lipworth L, Proukakis C, Trichopoulos D. Energy intake and monounsaturated fat in relation to bone mineral density among women and men in Greece. *Prev. Med.* 1997; 26(3): 395-400.
167. Li J.J, Huang Z.W, Wang R.Q, Ma X.M, Zhang Z.Q, Liu Z, Chen Y.M, Su Y.X. Fruit and vegetable intake and bone mass in Chinese adolescent, young and postmenopausal women. *Public Health Nutr.* 2013; 16(1): 78-86.
168. Hardcastle A.C, Aucott L, Fraser W.D, Reid D.M, Macdonald H.M. Dietary patterns, bone resorption and bone mineral density in early postmenopausal Scottish women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65(3): 378-385.
169. Yang Z, Zhang Z, Penniston K.L, Binkley N, Tanumihardjo S.A. Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int. J. Vitam Nutr. Res.* 2008; 78(3): 105-111.
170. Rao L.G, Mackinnon E.S, Josse RG, Murray T.M, Strauss A, Rao A.V. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2007;18(1): 109-115.
171. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M. Los carotenoides séricos elevados conlleva un mayor riesgo de pérdida ósea y osteoporosis en sujetos postmenopáusica japonesa de sexo femenino. Estudio de cohorte prospectivo. *Plos One.* 2012; 7(12).

172. Warren M.P, Brooks-Gunn J, Holderness C.C, Hamilton W.G. Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(7): 3162-3168.
173. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implantations. *Endocr. Rev* 2001; 22(4): 477-501.
174. Mezquita P, Muñoz M, López F, Martínez N, Conde A, Ortega N, González J, Raya E, De Dios J. Elevada prevalencia de déficit de Vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. *Med Clin.* 2002; 119(3): 85-89.
175. Booth S.L, Tucker K.L, Chen H, Hannan M.T, Gagnon D.R, Cupples L.A, Wilson P.W, Schaefer E.J, Dawson-Hughes B, Kiel D.P. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(5): 1201-1208.
176. Carbone L.D, Barrow K.D, Bush A.J, Boatright M.D, Michelson J.A, Pitts K.A, Pinteá V.N, Kang A.H, Watsky M.A. Effects of a low sodium diet on bone metabolism. *J. Bone Miner. Metab.* 2005; 23(6): 506-513.
177. Woo J, Kwok T, Leung J, Tang N. Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J. Hypertens Hum.* 2009; 23(7): 451-455.
178. Santiago-Mora R, Casado-Díaz A, De Castro M.D, Quesada-Gómez J.M. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos. Int.* 2011; 22(2): 675-684.

179. Calderón-García J.F, Moran J.M, Roncero-Martin R, Rey-Sánchez P, Rodríguez-Velasco F.J, Pedrera J.D. Dietary habits, nutrients and bone mass in Spanish premenopausal women: the contribution of fish to better bone health. *Nutrientes*. 2013; 5(1): 10-22.
180. Salari P, Rezaie A, Larjani B, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med. Sci. Monit*. 2008; 14(3): 37-44.
181. De Luis Román D, Bellido Guerrero D, García Luna P,P. *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. Ediciones Díaz de Santos. 2012; 914.
182. Hinojosa A, Lucy J, Berrocal K. Relación entre obesidad y osteoporosis, en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Acta méd. Peruana*. 2007; 24(3): 172-176.
183. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutrición Hospitalaria*. 2014; 29(5): 989-996.
184. Dai Z, Wang R, Ang L, Baja Y, Yuan J, Koh W. Los efectos protectores de los carotenoides de la dieta sobre el riesgo de fractura de cadera en los hombres: el Estudio de Salud de Singapur chino. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014; 29(2): 408-417.
185. Waliszewski K.N, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud pública Méx*. 2010; 52(3): 254-265.
186. Taylor Jiménez B, Piñera Andux I, Rodríguez González J.A, Rodríguez Soria N, López Y. Factores de riesgo de osteoporosis en el adulto mayor. *Rev. Cubana de Reumatología*. 2009; 13-14: 35-43.

187. De la Concepción Izaguirre L, López Cabrejas G. Osteoporosis. Algunos aspectos relacionados con alimentación y nutrición. *Rev. Cubana de Reumatología*. 2007; 9-10.
188. López- Sobaler A, Aparicio Vizuet A. El huevo en la dieta de las personas mayores: beneficios nutricionales y sanitarios. *Nutrición Hospitalaria*. 2014; 30(2): 56-62.
189. Garrido Garrido E.M, García Garrido I, García-López-Durán J.C, García Jiménez F, Ortega-López I, Bueno Cavanillas A. Estudio en pacientes polimedicados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Rev. Calidad Asistencial* 2011; 26(2): 90-96.
190. Carbonell Abella C, Martín Jiménez J.A, Valdés y Lorca C. Atención primaria de calidad. Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2ª edición: 1-55.
191. Arbodeya L.R, Morales A, Fites J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. *Medicina clínica*. 2002; 114(2): 79-84.
192. León Vázquez F, Herrero Hernández S, Cuerpo Triguero C, Andrés Prado M.J, Cabello Ballesteros L. Prescripción de ácidos alendrónico y risedrónico en varones: uso fuera de la ficha técnica en un área de salud. *Reumatología Clínica*. 2015; 11(2): 64-67.
193. Ramírez Huaranga M.A, Parraga Prieto C, Arenal López R, Anino Fernández J, Ariza Hernández A, Cuadra Díaz J.L, Mínguez Sánchez M.D, Paulino Huertas M. Revuelta Evrard E, Salas Manzanedo V, Sánchez Trenado A. Fracturas vertebrales osteoporóticas y su impacto económico en

- el paciente geriátrico. *Reumatología clínica*. 2014; 10(especial congreso): 25-194.
194. Centro de Información online de medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del alendronato (consultado 7 mayo 2017). Disponible en [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT\\_69193.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT_69193.pdf).
195. Centro de Información online de medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del risedronato semanal (consultado 7 mayo 2017). Disponible en [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT\\_69193.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT_69193.pdf).
196. Centro de Información online de medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del risedronato semanal (consultado 7 mayo 2017). Disponible en [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73191/73191\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73191/73191_ft.pdf).
197. Vicente Molinero A, Lou Arnal S, Medina Orgaz E, Muñoz Jacobo S, Ibáñez Estrella J.A. Tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos: aproximaciones a nuestra realidad asistencial. *Atención Primaria*; 43(2): 95-99.
198. Arnal Pérez A, Alfaro García-Belenguer E, Ayuda Alegre C, Doncel Soteras B, Rueda Rubio R, Navarro Castillo V. Estudio de cohortes retrospectivo en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con bifosfonatos durante más de 10 años. *Apsalut*. 2015; 3(3): 1-6.
199. Penning-van Beest F.J, Goettsch W.G, Erkens J.A, Herings R.M. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin. Ther.* 2006; 28(2): 236-242.

200. Vilaplana M. Interacciones alimentos-medicamentos. Consejos desde la Farmacia Comunitaria. 2002;21(2): 84-89.
201. San Miguel Samano M.T, Sánchez Méndez J.L. Interacciones alimentos/medicamentos. Inf. Ter. Sistema Nacional de Salud. 2011; 35(1):3-12.
202. Bischoff-Ferrari H.A, Kiel D.P, Dawson-Hughes B, Orav J.E, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett W. El calcio de la dieta y los niveles de 25-hidroxivitamina D Estado en relación con la densidad mineral ósea en adultos estadounidenses. J. Bone Mineral Res. 2009; 24(5): 935-942.
203. Blanch J, Casado E, González J, Valdés C, Ruiz-Baena J, Palomino R et al. Percepción de los profesionales médicos respecto la adherencia terapéutica de los pacientes con osteoporosis. Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2016; 8(1): 15-23.
204. Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoide y del varón. Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2009;1 : 53-60.
205. Caeiro-Rey J.R, Extebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. 2011; 55(5): 392-404.
206. Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado M, Amate Blanco J.M, Gómez Pajuelo P, González Enríquez J. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. AETS. 2010. Disponible en [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63\\_Osteoporosis\\_Coste\\_utilidad\\_farmacos.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63_Osteoporosis_Coste_utilidad_farmacos.pdf)

207. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). NICE, editores. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance. 2008; 161. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/1-Guidance>
208. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw: a potencial adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract.* 2006; 2(12): 662-663.
209. Bermúdez Bejarano E.B. Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria. *Actual Med.* 2014; 99: 92-95.
210. Guzmán Cruz J, Flores Martínez R, Gómez Martínez J, Soberanes Gutiérrez E, Escarela Serrano M, D'Hyver de las Deses C. Osteoporosis. Conceptos básicos para la práctica diaria. *Rev. Especial. Medico-Quirúrgicas.* 2009; 14(3): 128-140.
211. Orwoll E, Ettinger M, Miller P, Kendler D, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (9): 604-610.
212. Spencer H, Kramer L. Antacid-induced calcium loss. *Archives of internal medicine.* 1983; 143(4): 657-659.
213. Zamzam K, Zitoy C, Hunt J. Inhibitory effects of dietary calcium on the initial uptake and subsequent retention of heme and nonheme iron in humans: comparisons using an intestinal lavage method. *Am J. Clin. Nutri.* 2005; 82; 589-597.

214. Álvarez Sanz C, Rapado A, Díaz Curiel M, García J.J, Carrasco J.L, Honorato J, Pérez Cano R. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med. Clin.* 2001; 116(3): 86-88.
215. Zwart Salmerón M, Fradera Vilalta M, Solanas Saura P, González Pastor C, Adalid Vilar C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. *Atención Primaria.* 2004; 33(4): 183-187.
216. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina O, Negri A, Sánchez A. Guías 2007 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B. Aires).* 2007; 6 (3): 27-42.
217. González Rodríguez A.M, Palma López M.E. Principales causas de morbilidad en una población de adultos mayores. Área de salud de Capdevila. *Rev. Habana.* 2008; 7(2).
218. Campillo R, González A. Morbilidad cardiovascular en el adulto mayor. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* 2001; 17(6): 540-544.
219. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 1356-1361.
220. Nordin B.E.C, Need A.G, Morris H.A, Horowitz M. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J. Nutr.* 1993; 123: 1615-1622.
221. Abelow B.J, Holford T.R, Insogna K.L. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calif. Tissue Int.* 1992; 50: 14-18.

222. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P. Bone mineral density in woman with depression. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1176-1181.
223. Schweiger U, Deuschle M, Korner A, Lammers C.H, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I. La baja densidad mineral ósea lumbar en pacientes con depresión mayor. *American Journal of Psychiatry.* 1994; 151(1): 1691-1693.
224. Pérez Edoa L, Pérez García C. La osteoporosis del anciano: prevención de caídas. Hospital Esperanza Barcelona: monográfico. 2014. Disponible en <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/61/1405/69/1v61n1405a13021146pdf001.pdf>
225. Campbell A.J, Reinken J, Allan B.C, Martinez G.S. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing.* 1981; 10: 264-270.
226. Rao A.V, Ali A. Biologically active phytochemicals in human health: Lycopene. *Inter J. Food Proper.* 2007; 10: 279-288.
227. JiuHong X, Chunli C, Xiaochao C, Xi Z, Xinli L. Carotenoids and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Onco.* 2017; 10(2): 2391-2399.
228. Black D.M, Cummings S.R, Karpf D.B , Cauley J.A, Thompson D.E, Nevitt M.C, Bauer D.C, Genant H.K, Haskell W.L, Marcus R, Ott S.M, Tomer J.C, Quandt S.A, Reiss T.F, Ensrud K.E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lanceta.* 1996; 348 (9041): 1535-1541.
229. Reginster J, Minne H.W, Sorensen O.H, Hooper M, Roux C, Brandi M.L, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the

- effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; 11(1): 83-91.
230. Cumming S.R, Black D.M, Thompson D.E, Applegate W.B, Barrett-Connor E, Musliner T.A, Palermo L, Prineas R, Rubin S.M, De Scott J.C, Vogt T, Wallace R, Yates A.J, LaCroix A.Z. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; 280 (24): 2077-2082.
231. Karpf D.B, Shapiro D.R, Seeman E, Ensrud K.E, Johnston C.C, Adami S, Harris S.T, Segundo Santora A.C, Hirsch L.J, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate osteoporosis treatment study groups. *JAMA.* 1997; 277 (14) : 1159-1164.
232. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociado al tratamiento con bifosfonatos. Comunicación sobre riesgo de medicamentos para profesionales sanitarios. 2009. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI\\_2009-10\\_bisfosfonatos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm)
233. Hiligsmann M, Rabenda V, Gathon H.J, Ethegen O, Reginster J.Y. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif. Tissue Int.* 2010; 86 (3): 202-210.
234. Aguirrezabalaga J.R, Agudo M, Aizpurua I. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Infac.* 2001; 19: 1-6.

235. Canto de Cetina T.E, Canto P, Ordoñez L.M. Efecto de la orientación para mejorar el cumplimiento en mujeres mexicanas recibieron acetato de medroxiprogesterona de depósito. *Anticoncepción*. 2001; 63(3): 143-146.
236. Colina J, Bird H, Johnson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2001; 60(9): 896-875.
237. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, Rebillon M, Fuzibet J.G, Pesce A, Dellamonica P, Moatti J.P. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin. Trials*. 2003; 4(2): 121-131.
238. Baird M.G, Bentley-Taylor M.M, Carruthers S.G, Dawson K.G, Laplante L.E, Larochelle P, MacCannell K.L, Marquez-Julio A, Silverberg L.R, Talbot P. A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Betaloc Compliance Canadian Cooperative Study Group. Clin. Invest. Med*. 1984; 7(2): 95-102.
239. Brown B.G, Bardsley J, Poulin D, Hillger L.A, Dowdy A, Maher V.M, Zhao X.Q, Albers J.J, Knopp R.H. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl in patients with hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 1997; 80(2): 111-115.
240. Márquez Contreras E, Casado Martínez J.J, Corchado Albalat Y, Chaves González R, Grandío A, Losada Velasco C, Obando J, De Eugenio J.M, Barrera J.M. Eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento del tratamiento en hiperlipidemias. *Aten. Primaria*. 2004; 15(8): 443-450.

241. Bailey W.C, Richards J.M, Brooks C.M, Soong S.J, Windsor R.A, Manzella B.A. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(8): 1664-1668.
242. Knobel H, Carmona A, López J.L, Gimeno J.L, Saballs P, González A, Guelar A, Díez A. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1999; 17(2): 78-81.
243. Peterson G.M, McLean S, Millingen K.S. A randomized trial of strategies to improve patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia.* 1984; 25(4): 412-417.
244. Kripalani A, Haynes R.B. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación en condiciones médicas crónicas: una revisión sistemática. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(6): 540-550.
245. Lim P.C, Lim K. Evaluation of a pharmacist-managed diabetes medication therapy adherence clinic. *Pharm. Pract.* 2010; 8(4): 250-254.
246. Bouvy M.I, Heerdink E.R, Urquhart J, Grobbee D.E, Hoe A.W, Leufkens H.G.M. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *Journal Of Cardiac Failure* 2003; 9(5): 404-411.
247. Lee J.K, Grace K.A, Taylor A.J. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol. a randomized controlled trial. *J American Medical Association.* 2006; 296(21): 2563-2571.

248. Schneider P.J, Murphy J.E, Pedersen C.A. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *JAMA*. 2008; 48(1): 58-63.
249. Rodríguez Chamorro M.A, García Jiménez E, Amariles Muñoz P, Rodríguez Chamorro A, Faus Dáder M.J. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40(8):413-417.
250. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
251. Sánchez-Gilia M, Toro-Chicoa P, Pérez-Encinas M, Gómez-Pedreroa A.M, Portolés-Pérez J.M. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de Calidad Asistencial*. 2011; 26(3): 146-151.
252. Fernández Lisón L.C, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro J.J, Pujol de la Llave E. Errores de medicación e incumplimiento en ancianos polimedicados. *Farmacia Hospitalaria*. 2006; 30(5): 280-283.
253. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2004; 28: 113-120.
254. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch. Arztebl Int*. 2017; 114(5): 63-69.

255. Kos M, Kuebler J.F, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related of osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2010; 34(8): 255-259.
256. Barrera de A, Lescaille G, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Osteonecrosis de mandíbula inducida por bifosfonatos orales: 12 casos. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 2010; 111(4): 196-202.
257. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, Bagan J, Fusco V, Saia G, Acham S, Musto P, Petrucci M.T, Diz P, Colella G, Mignogna M.D, Pentenero M, Arduino P, Lodi G, Majorana C, Manfredi M, Hallberg P, Wadelius M, Takaoka K, Leung Y.Y, Bonacina R, Schidt M, Lakatos P, Taylor T, De Riu G, Favini G, Rogers S.N, Pirmohamed M, Nicoletti P, Genvabo C, Fedele S. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis.* 2017; 23(4): 477-483.
258. Pazianas M, Miller P, Blumentals W.A, Bernal M. Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin. Ther.* 2007; 29(8): 1548-1558.
259. Carstos V.M, Zhu S, Zavras A.I. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714.217 people. *J. Am. Dent. Assoc.* 2008; 139(1): 23-30.
260. Ruggiero S.L, Mehrotra B, Rosenberg T.J, Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004; 62(5): 527-534.

261. Farrugia M.C, Summerlin D.J, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope*. 2006; 116(1): 115-120.
262. Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. *Rev. Osteoporos. Metabol. Mine*. 2011; 3(1): 5-6.
263. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2003; 61: 1115-1117.
264. Otto S, Abu-Id M.H, Fedele S, Warnke P.H, Becker S.T, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence-a multi-centre study. *J. Craniomaxillofac. Surg*. 2011; 39(4): 272-277.
265. Diniz Freitas M, López Cedrún J.L, Fernández Sanromán J, García García A, Fernández-Feijoo J, Diz-Dios P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2012;17 (5): 751-758.
266. Manfredi M, Mérito E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2011; 40(3): 277-284.
267. Walter A, Limo D.P.M, Kuljich M.M, Martínez R, Valcárcel L.F. Disminución mineral ósea en pacientes mayores de 50 años y su relación con IMC. *Diagnóstico*. 2011; 50(3).

268. López J.J, Pérez J.L, Romero E, Román A. Efecto del tratamiento dietoterápico de la obesidad sobre el metabolismo óseo. *Nutr. Hosp.* 2016; 33(6): 1452-1460.
269. Bosy-Westphal A, Later W, Schautz B, Lagerpusch M, Goele K, Heller M, et al. Impact of intra- and extra-osseous soft tissue composition on changes in bone mineral density with weight loss and regain. *Obesity.* 2011; 19(7): 1503-1510.
270. Tirosh A, De Souza R.J, Sacks F, Bray G.A, Smith S.R, LeBoff M.S. Sex differences in the effects of weight loss diets on bone mineral density and body composition: POUNDS LOST Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(6): 2463-2471.
271. Hunter G.R, Byrne N.M, Sirikul B, Fernandez J.R, Zuckerman P.A, Darnell B.E, et al. Resistance training conserves fat free mass and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity.* 2008; 16(5): 1045-1051.
272. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen T.I, Gottschau A, Lauritzen J.B, Schroll M, Gronbaek M. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 253-259.
273. Law M.R, Hackham A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J.* 1997; 315:841-846.
274. Arana-Arri E, Gutierrez-Ibarluzea I, Ecenarro A, Batarrita J.A. Prevalencia de ciertos hábitos determinantes de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas del País Vasco en 2003. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2007; 81(6): 647-656.

275. Mas A.J, Cabanes T, Maríl B. Prevalencia de osteoporosis y su asociación a factores de riesgo en personas mayores de ambos sexos en Mallorca. *Medicina Balear*. 2007; 22(3): 9-24.
276. Hatori M, Hasagawa A, Adachi H, Shinozaki A, Hayashi R, Okano H, Mizunuma H, Murata K. The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52: 411-444.
277. Dalsky G.P, Stocke K.S, Ehsani AA et al. La carga de peso el entrenamiento físico y el contenido mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. *Ann Intern Med*. 1997; 108: 824-828.
278. Guerra J.R, Urdaneta J.R, Villalobos N et al. Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. *Rev. Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2015; 80(5): 385-393.
279. Silveira M.B, Monereo S, Molina B. Alimentos funcionales y nutrición óptima. ¿Cerca o Lejos?. *Revista Española de Salud Pública*. 2003; 77(3): 317-331.

## VIII - ANEXOS



## VIII ANEXOS

### ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ESTUDIO SOBRE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS

**Investigador:** Farmacéutica Cristina López-Anguas Sánchez

**Objetivos:** Los objetivos del estudio son detectar los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), para prevenir y resolver los Resultados Negativos (RNM) en los pacientes con Osteoporosis para que se pueda mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Para eso, serán hechas entrevistas consecutivas basadas en el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico de Pacientes.

**Procedimientos:** Deseo participar en este estudio y conozco que:

La participación en el estudio consistirá en varias encuestas con el farmacéutico en las cuales tendré que contestar a sencillas preguntas de las que obtendrán los datos necesarios para comprobar el conocimiento acerca de mi tratamiento, grado de cumplimiento y para ver como éste influye en mi calidad de vida.

**Beneficios:** Puedo no tener beneficios directos con la participación en este proyecto, como también puedo mejorar mi estado de salud por tener la contribución de otro profesional de la salud, el farmacéutico, que es el especialista en medicamentos. Además, tendré información sobre todos los medicamentos que tengo en mi tratamiento así como la posibilidad de aclararme las dudas que tenga sobre ellos.

**Riesgos:** Cuanto al estudio de Seguimiento Farmacoterapéutico, **NO** conlleva riesgos para mí, ya que sólo tendré que responder a una serie de preguntas.

**Información sobre Resultados del estudio:** Los resultados de la investigación, conforme normativa vigente, se harán públicos mediante su

difusión y posterior publicación en prensa científica, sin que se facilite ningún dato que le identifique o pueda llegar a identificarle.

**Confidencialidad:** Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a la ley 15/1999 de 13 de diciembre así mismo podré solicitar en todo momento información y resultados de esta investigación relacionados con mi persona.

**Derecho de recusarse o desistir:** Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, siendo yo libre para recusarme a seguir o no el la investigación en cualquier momento sin afectarme o poner en riesgo mi asistencia médica.

La farmacéutica Cristina López-Anguas me ha comentado toda esta información poniéndose a disposición mía para contestar a cualquier duda que tenga, siendo por teléfono (967542743) o en la Farmacia Libertad.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña.....  
de.....años de edad y con DNI nº ..... manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la participación en el Proyecto de Investigación titulado “Seguimiento Farmacoterapéutico de Pacientes con Osteoporosis”.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Teniendo en cuenta las consideración, OTORGO MI CONSENTIMIENTO a participar en este estudio, así como a la publicación de los resultados obtenidos.

En....., a..... de.....de  
2013

Firma del paciente

Firma del investigador

## ANEXO 2. VISITA: INCLUSIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO

¿PACIENTE CUMPLE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN?

SÍ

NO

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombre o mujer  $\geq 18$  año

SÍ

NO

Acepta consentimiento informado

SÍ

NO

Tratamiento con bifosfonato

SÍ

NO

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Inicio

SÍ

⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ Continucción > 3meses

SÍ

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hombre o mujer &lt;18 años

SÍ

NO

Mujer embarazada o en periodo de lactancia

SÍ

NO

Acepta consentimiento informado

SÍ

NO

	HOMBRE	MUJER
<b>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:</b>		
<b>EDAD:</b>		
<b>NIVEL DE ESTUDIOS:</b>		
Sin estudios finalizados		
Estudios primarios		
Estudios secundarios		
Estudios superiores no universitarios		
Estudios universitarios		
Estudios universitarios superiores		

## ANEXO 3. ENCUESTA DE SALUD

**Sexo** mujer/varón

**Talla** cm

**Peso** kg

**IMC** kg/m<sup>2</sup>

1. ¿ES FUMADOR?
  - a. NO
  - b. SI
  - c. EXFUMADOR
  
2. ¿CUANTOS CIGARRILLOS FUMA AL DÍA?
  - a. NADA
  - b. SOLO OCASIONALMENTE
  - c. MENOS DE 5 AL DÍA
  - d. ENTRE 5-20 AL DÍA
  - e. MÁS DE 20 AL DÍA

TIEMPO EN AÑOS...

3. ¿TIENE EL COLESTEROL ALTO?
  - a. SI
  - b. NO
  - c. NO SABE

TIEMPO EN AÑOS...

4. ¿TIENE LOS TRIGLICERIDOS ALTOS?

- a. SI
- b. NO
- c. NO SABE

TIEMPO EN AÑOS...

5. ¿ES DIABÉTICO?
- a. SI
  - b. NO
  - c. NO SABE

TIEMPO EN AÑOS...

6. ¿TIENE HIPERTENSIÓN?
- a. SI
  - b. NO
  - c. NO SABE

TIEMPO EN AÑOS....

7. ¿DEDICA TIEMPO A REALIZAR EJERCICIO FÍSICO, INCLUYENDO ACTIVIDADES COMO CAMINAR O SUBIR Y BAJAR ESCALERAS?
- a. TODOS LOS DIAS
  - b. 4-5 VECES POR SEMANA
  - c. 2-3 VECES POR SEMANA
  - d. NO
8. SI REALIZA EJERCICIO FÍSICO ¿CÚANTAS HORAS AL DÍA HACE EJERCICIO FÍSICO?
- a. MAS DE 2 HORAS
  - b. 2 HORAS
  - c. 1H Y MEDIA
  - d. MEDIA HORA
  - e. MENOS DE MEDIA HORA

9. ¿ES VEGETARIANO?

- a. SI
- b. NO

10. ¿CONSUME SUPLEMENTOS NUTRICIONALES O VITAMÍNICOS?

- a. SI
- b. NO
- c. OCASIONALMETE

## ANEXO 4. DIETA MEDITERRÁNEA

1. ¿CONSUME CEREALES (ARROZ, PASTA, PAN, GALLETAS, CEREALES...)?
  - a. MAS DE 7 RACIONES AL DIA
  - b. 5-7 RACIONES
  - c. 1-2 RACIONES
  - d. NUNCA
  
2. ¿CUÁNTAS PIEZAS DE FRUTA CONSUME AL DÍA?
  - a. MAS DE 7 RACIONES AL DIA
  - b. MAS DE 6 RACIONES AL DÍA
  - c. 5-6 RACIONES AL DIA
  - d. 3-4 RACIONES AL DIA
  - e. 1-2 RACIONES AL DIA
  - f. NINGUNA
  
3. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME LEGUMBRES?
  - a. MAS DE 4 VECES A LA SEMANA
  - b. 3-4 VECES A LA SEMANA
  - c. 1-2 VECES A LA SEMANA
  
4. ¿CUÁNTAS VECES CONSUME VERDURAS Y HORTALIZAS AL DÍA?
  - a. MAS DE 2 VECES AL DIA
  - b. 2 VECES AL DIA
  - c. 1 VEZ AL DIA
  - d. MENOS DE UNA VEZ AL DIA
  - e. NUNCA
  
5. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME PESCADO?
  - a. MAS DE 4 VECES A LA SEMANA
  - b. 3-4 VECES A LA SEMANA
  - c. 1-2 VECES A LA SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ A LA SEMANA

6. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME CARNE DE AVE?
  - a. MAS DE 4 VECES A LA SEMANA
  - b. 3-4 VECES A LA SEMANA
  - c. 1-2 VECES A LA SEMANA
  - d. NUNCA
  
7. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME OTRO TIPO DE CARNE?
  - a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
  - b. 3-4 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. NUNCA
  
8. ¿CUÁNTAS VECES AL DÍA CONSUME LECHE Y DERIVADOS LÁCTEOS?
  - a. MAS DE 4 RACIONES AL DIA
  - b. 3-4 RACIONES AL DIA
  - c. 1-2 RACIONES AL DIA
  - d. NUNCA
  
9. ¿QUÉ TIPO DE ACEITE CONSUME HABITUALMENTE?
  - b. ACEITE DE OLIVA
  - c. ACEITE DE SEMILLAS
  - d. ACEITE DE OLIVA Y DE SEMILLAS
  
2. ¿UTILIZA ACEITE DE OLIVA PARA COCINAR?
  - a. DIARIAMENTE
  - b. 3-5 VECES A LA SEMANA
  - c. 1-2 VECES A LA SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ A LA SEMANA
  - e. NUNCA
  
3. ¿CONSUME NORMALMENTE FRUTOS SECOS?
  - a. MAS DE 5 VECES A LA SEMANA
  - b. 3-4 VECES A LA SEMANA
  - c. 1-2 VECES A LA SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ A LA SEMANA
  - e. NUNCA

4. ¿CUÁNTOS HUEVOS CONSUME A LA SEMANA?
  - a. MAS DE 5 HUEVOS A LA SEMANA
  - b. 3-5 HUEVOS A LA SEMANA
  - c. MENOS DE 1 HUEVO A LA SEMANA
  - d. NUNCA
  
5. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME EMBUTIDO?
  - a. TODOS LOS DIAS
  - b. 3-5 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
  - e. NUNCA
  
6. ¿CONSUME NORMALMENTE VINO TINTO (125ML, UN VASITO)?
  - a. MAS DE 7 VASITOS A LA SEMANA
  - b. 4-7 VASITOS A LA SEMANA
  - c. 1-3 VASITOS A LA SEMANA
  - d. MENOS DE UNA VEZ A LA SEMANA
  - e. NUNCA
  
15. ¿CON QUE FRECUENCIA CONSUME PRODUCTOS DE BOLLERÍA INDUSTRIAL?
  - a. DIARIAMENTE
  - b. 3-4 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
  - f. NUNCA

## ANEXO 5. HÁBITOS ALIMENTARIOS

1. ¿PREFIERE EL PESCADO AZUL O BLANCO?
  - a. EL PESCADO AZUL
  - b. EL PESCADO BLANCO
  - c. NINGUNO
  
2. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME PESCADO AZUL?
  - a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
  - b. 3-4 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
  - e. NUNCA
  
3. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME CARNE ROJA?
  - a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
  - b. 3-4 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
  - e. NUNCA
  
4. ¿CONSUME MÁS PESCADO QUE CARNE A LOS LARGO DE LA SEMANA?
  - a. SI
  - b. IGUAL
  - c. NO
  
5. ¿LOS DERIVADOS LÁCTEOS QUE CONSUME SON DESNATADOS?
  - a. NUNCA
  - b. A VECES
  - c. SIEMPRE
  - d. SON SEMIDESNATADOS
  
6. ¿CONSUME NORMALMENTE CAFÉ?
  - a. MAS DE 4 VECES AL DIA
  - b. 3-4 VECES AL DIA

- c. 1-2 VECES AL DIA
- d. OCASIONALMENTE
- e. NUNCA

7. ¿CONSUME NORMALMENTE CERVEZA?

- a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
- b. 3-4 VECES POR SEMANA
- c. 1-2 VECES POR SEMANA
- d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
- e. NUNCA

8. ¿CONSUME NORMALMENTE BEBIDAS ALCOHÓLICAS?

- a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
- b. 3-4 VECES POR SEMANA
- c. 1-2 VECES POR SEMANA
- d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
- e. NUNCA

9. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME VERDURAS DE HOJA VERDE?

- a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
- b. 3-4 VECES POR SEMANA
- c. 1-2 VECES POR SEMANA
- d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
- e. NUNCA

10. ¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA CONSUME TOMATE?

- a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
- b. 3-4 VECES POR SEMANA
- c. 1-2 VECES POR SEMANA
- d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
- e. NUNCA

11. ¿CUANTAS VECES A LA SEMANA CONSUME PIMIENTO ROJO?
- a. MAS DE 4 VECES POR SEMANA
  - b. 3-4 VECES POR SEMANA
  - c. 1-2 VECES POR SEMANA
  - d. MENOS DE 1 VEZ POR SEMANA
  - e. NUNCA
12. ¿HA REALIZADO ALGUNA VEZ ALGUNA DIETA PARA ADELGAZAR?
- a. SI
  - b. NO
13. ¿ESTÁ REALIZANDO EN ESTE MOMENTO ALGÚN TIPO DE DIETA?
- a. SI
  - b. NO
14. ¿CONSUME ALIMENTOS FUNCIONALES GENERALMENTE EN SU DIETA?
- a. SI
  - b. NO

## ANEXO 6. BOLSA DE MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	
¿LO TOMA?	
¿SE LE OLVIDA?	
¿QUIEN LO RECETÓ?	
¿PARA QUÉ?	
¿CÓMO LE VA?	
¿DESDE CUANDO?	
¿CUÁNTO?	
¿CÓMO?	
¿EVITA ALGUN MDTO?	
¿TOMA ALGUNA PRECAUCIÓN?	
¿ALGO EXTRAÑO?	
¿LE PREOCUPA?	

## ANEXO 7. INTERACCIONES

1. ¿SABE COMO TIENE QUE TOMAR EL MEDICAMENTO EN AYUNAS?:
  - a. SI
  - b. NO

En caso afirmativo conteste:

2. ¿TOMA DERIVADOS LÁCTEOS ANTES Y/O DESPUES DE LA PASTILLA?
  - a. SI
  - b. NO

En caso afirmativo conteste:

- 2.1 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR ANTES?
  - a. <1HORA
  - b. >1HORA
  - c. 2-4HORAS
  - d. 4-6HORAS
  - e. AYUNAS

- 2.2 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR DESPUÉS?
  - a. <1HORA
  - b. >1HORA
  - c. 2-4HORAS
  - d. 4-6HORAS
  - e. AYUNAS

3. ¿TOMA CEREALES INTEGRALES, MUESLI, SALVADO DE AVENA...ANTES Y/O DESPUÉS DE LA PASTILLA?
  - c. SI
  - d. NO

En caso afirmativo conteste:

## 3.1 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR ANTES?

- f. <1HORA
- g. >1HORA
- h. 2-4HORAS
- i. 4-6HORAS
- j. AYUNAS

## 3.2 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR DESPUÉS?

- f. <1HORA
- g. >1HORA
- h. 2-4HORAS
- i. 4-6HORAS
- j. AYUNAS

## 4. ¿TOMA SUPLEMENTOS DE CALCIO ANTES Y/O DESPUÉS DE LA PASTILL

- e. SI
- f. NO

En caso afirmativo conteste:

## 4.1 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR ANTES?

- k. <1HORA
- l. >1HORA
- m. 2-4HORAS
- n. 4-6HORAS
- o. AYUNAS

## 4.2 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR DESPUÉS?

- k. <1HORA
- l. >1HORA
- m. 2-4HORAS
- n. 4-6HORAS
- o. AYUNAS

## 5. ¿TOMA LAXANTES, ANTIÁCIDOS O SUPLEMENTOS DE HIERRO ANTES Y/O DESPUÉS DE LA PASTILLA?

- g. SI

h. NO

En caso afirmativo conteste:

5.1 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR ANTES?

- p. <1HORA
- q. >1HORA
- r. 2-4HORAS
- s. 4-6HORAS
- t. AYUNAS

5.2 ¿CUÁNTO TIEMPO DEJA PASAR DESPUÉS?

- p. <1HORA
- q. >1HORA
- r. 2-4HORAS
- s. 4-6HORAS
- t. AYUNAS

## ANEXO 8. TEST CUMPLIMIENTO

¿OLVIDA ALGUNA VEZ TOMAR LOS MEDICAMENTOS PARA TRAAR SU ENFERMEDAD?	SI	NO
¿TOMA LOS MEDICAMENTOS A LAS HORAS INDICADAS?	SI	NO
CUANDO SE ENCUENTRA BIEN, ¿DEJA DE TOMAR LA MEDICACIÓN?	SI	NO
CUANDO SE ENCUENTRA MAL, ¿DEJA DE TOMAR LA MEDICACIÓN?	SI	NO

## ANEXO 9. ENCUESTA SOBRE DEPRESIÓN

1.	No me siento triste	0
	Me siento triste	1
	Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo	2
	Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo	3
2.	No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.	0
	Me siento desanimado respecto al futuro	1
	Siento que no tengo que esperar nada	2
	Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán	3
3.	No me siento fracasado	0
	Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas	1
	Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso	2
	Me siento una persona totalmente fracasada	3
4.	Las cosas me satisfacen tanto como antes	0
	No disfruto de las cosas tanto como antes	1
	Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas	2
	Estoy insatisfecho o aburrido de todo	3
5.	No me siento especialmente culpable	0
	Me siento culpable en bastantes ocasiones	1
	Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones	2
	Me siento culpable constantemente	3
6.	No creo que esté siendo castigado	0
	Me siento como si fuese a ser castigado	1
	Espero ser castigado	2
	Siento que estoy siendo castigado	3
7.	No estoy decepcionado de mí mismo	0
	Estoy decepcionado de mí mismo	1
	Me da vergüenza de mí mismo	2
	Me detesto	3
8.	No me considero peor que cualquier otro	0
	Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores	1
	Continuamente me culpo por mis faltas	2
	Me culpo por todo lo malo que sucede	3

9.	No tengo ningún pensamiento de suicidio	0
	A veces pienso en suicidarme pero no lo cometería	1
	Desearía suicidarme	2
	Me suicidaría si tuviese la oportunidad	3
10.	No lloro más de lo que solía	0
	Ahora lloro más que antes	1
	Lloro continuamente	2
	Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera	3
11.	No estoy más irritado de lo normal en mí	0
	Me molesto o irrito más fácilmente que antes	1
	Me siento irritado continuamente	2
	No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme	3
12.	No he perdido el interés por los demás	0
	Estoy menos interesado en los demás que antes	1
	He perdido la mayor parte de mi interés por los demás	2
	He perdido todo el interés por los demás	3
13.	Tomó decisiones más o menos como siempre he hecho	0
	Evito tomar decisiones más que antes	1
	Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes	2
	Ya me es imposible tomar decisiones	3
14.	No creo tener peor aspecto que antes	0
	Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo	1
	Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo	2
	Creo que tengo un aspecto horrible	3
15.	Trabajo igual que antes	0
	Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo	1
	Tengo que obligarme mucho para hacer algo	2
	No puedo hacer nada en absoluto	3
16.	Duermo tan bien como siempre	0
	No duermo tan bien como antes	1
	Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir	2
	Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir	3
17.	No me siento más cansado de lo normal	0
	Me canso más fácilmente que antes	1

	Me canso en cuanto hago cualquier cosa	2
	Estoy demasiado cansado para hacer nada	3
18.	Mi apetito no ha disminuido	0
	No tengo tan buen apetito como antes	1
	Ahora tengo mucho menos apetito	2
	He perdido completamente el apetito	3
19.	Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada	0
	He perdido más de 2 kilos y medio	1
	He perdido más de 4 kilos	2
	He perdido más de 7 kilos	3
20.	No estoy preocupado por mi salud más de lo normal	0
	Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento	1
	Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más	2
	Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa	3
21.	No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo	0
	Estoy menos interesado por el sexo que antes	1
	Estoy mucho menos interesado por el sexo	2
	He perdido totalmente mi interés por el sexo	3

## ANEXO 10. SALUD BUCODENTAL

1. ¿SU MÉDICO LE RECOMENDÓ QUE ACUDIERA AL DENTISTA ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS?
  - a. SI
  - b. NO

2. ¿SU MÉDICO LE INDICÓ QUE DEBÍA REALIZAR EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS?
  - a. SI
  - b. NO

EN CASO AFIRMATIVO, ¿ QUÉ TRATAMIENTO LE REALIZÓ EL ODONTÓLOGO?

- a. ENDODONCIA Y RECONSTRUCCIONES
  - b. EXTRACCIONES
  - c. TRATAMIENTOS PERIODONTALES
  - d. PRÓTESIS
  - e. IMPLANTES
  - f. NADA
3. UNA VEZ INICIADO EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS, ¿ACUDIÓ AL DENTISTA?
    - a. SI
    - b. NO
  4. ¿CON QUÉ FRECUENCIA REALIZA REVISIONES BUCO-DENTALES?
    - a. CADA <6 MESES
    - b. CADA >6 MESES
    - c. UNA VEZ AL AÑO
    - d. CADA DOS AÑOS
    - e. NUNCA

6. ¿SABE EL RIESGO QUE CORRE SI SE SOMETA A ALGUNA CIRUGÍA BUCODENTAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS?
- a. SI
  - b. NO
  - c. EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFICAR

