

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento farmacológico para la prevención de fracturas se recomienda fundamentalmente en personas con fractura previa, vertebral o de cadera, y/o de alto riesgo y que tienen una densitometría en rango de osteoporosis.
- Alendrónico y risedrónico constituyen el tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica, ya que han demostrado prevenir fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera, especialmente en pacientes con fractura previa.
- El alendrónico se considera de elección en nuestro medio por ser más costo-efectivo.
- Zoledrónico y denosumab son de segunda elección, cuando existe ineficacia, intolerancia o imposibilidad de administración oral.
- El riesgo de efectos adversos a largo plazo, especialmente sobre el esqueleto (fracturas femorales atípicas y osteonecrosis mandibular) hacen conveniente revisar la necesidad de continuar los tratamientos más allá de 3-5 años.



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto caracterizada por una resistencia ósea alterada con un aumento del riesgo de fractura. Los cambios afectan tanto a la cantidad (densidad mineral ósea o DMO) como a la calidad del hueso. Es un proceso que se desarrolla con la edad y está relacionado con diversas enfermedades y tratamientos e influenciada por factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida (1-3).

El objetivo de tratar la osteoporosis es evitar las fracturas, porque las fracturas, especialmente las de cadera y vertebrales, se asocian a una importante pérdida de calidad de vida y a un aumento de la mortalidad, con importantes consecuencias socio-sanitarias (4). Se ha estimado que en 2010 se produjeron 43.000 muertes relacionadas causalmente con fracturas osteoporóticas en la UE: un 50% por fractura de cadera, un 28% por fracturas vertebrales y un 22% de otras localizaciones (2).

SUMARIO

- Introducción.
- Factores de riesgo y su cuantificación.
- Tratamiento: recomendaciones.
 - ¿A quién?
 - ¿Cómo?
 - ¿Cuánto tiempo?
- Interrupción del tratamiento.
 - Seguridad a largo plazo.
 - Duración del efecto protector.
- Bibliografía.

Existe una elevada variabilidad en las recomendaciones de las principales guías y documentos clínicos sobre el diagnóstico y la prevención de las fracturas por osteoporosis. Este artículo aborda algunas consideraciones diagnósticas, recomendaciones de tratamiento farmacológico (en términos de a quién, cómo y durante cuánto tiempo tratar); y recomendaciones de interrupción del tratamiento ("vacaciones terapéuticas").

FACTORES DE RIESGO Y SU CUANTIFICACIÓN

Para identificar quién tiene riesgo elevado de fractura, hay que valorar los factores clínicos de riesgo del paciente, siendo el mayor riesgo los antecedentes previos de fracturas osteoporóticas o por fragilidad. La combinación de estos factores con la medida de DMO constituye el método más eficaz para valorar el riesgo de fractura (4).

Existen varias escalas de predicción de riesgo de fractura, siendo FRAX, *QFracture Index* e Índice de Garvan las más conocidas. Las escalas incluyen diversos **factores de riesgo** y sirven como herramienta para decidir cuándo realizar una densitometría (5,6). El número de factores de riesgo y su consideración como "mayores" o "menores" es heterogéneo entre las distintas guías y documentos (3,4,7-10); y también se incluyen factores de riesgo no modificables, modificables, enfermedades coexistentes y tratamientos concomitantes (2,5) (ver tabla 1).

Factores de riesgo de fractura ^(*)	
Mayores	Menores
- Edad ≥ 65 años - Tratamiento a dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona (≥ 5 mg/día de prednisolona), durante más de 3 meses o equivalente. - Antecedente familiar de fractura de cadera. - IMC < 20 kg/m². - Menopausia precoz < 45 años (no tratada). - Caídas (> 2 caídas en el último año). - DMO baja.	- Tabaquismo activo. - Alcohol (> 20 U/semana, en hombres; y, > 13 U/semana, en mujeres). - Enfermedades crónicas osteopenizantes: artritis reumatoide, enfermedades digestivas con malabsorción, diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo. - Tratamientos osteopenizantes: inhibidores de la aromatasa, anti-convulsivantes, citostáticos, heparina, antirretrovirales.
(*) El número de factores de riesgo, así como la consideración de "mayor" o "menor" es heterogénea.	
Tabla 1. Modificada de (4).	

La OMS ha desarrollado la escala FRAX, que evalúa el riesgo de fracturas calculando la probabilidad a 10 años para las cuatro fracturas osteoporóticas principales: cadera, vertebral clínica, muñeca y húmero proximal. Entre sus limitaciones cabe mencionar que: no incluye algunos factores de riesgo (deficiencia de vitamina D, caídas, marcadores de resorción ósea, algunos medicamentos, etc.); no cambia el riesgo al ingresar el valor de DMO; no permite combinar factores de riesgo secundarios; y no considera la exposición a corticoesteroides, tabaco y alcohol, entre otros (2,11). La escala FRAX está en proceso de validación en nuestro país, debido a la inexistencia de umbral diagnóstico y terapéutico definido en nuestra población, al no estar determinado el umbral coste-efectividad (4). En el caso de utilizar la escala FRAX, la SER recomienda aplicarla de forma sistemática en pacientes en los que: a) se esté valorando la indicación de una DMO; b) se esté valorando iniciar un tratamiento para la osteoporosis; y c) sean mayores de 65 años (8).

La **densitometría ósea** mide la DMO en diferentes regiones del esqueleto. La absorciometría por rayos X con doble nivel de energía (DXA) es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura, especialmente en mediciones centrales (columna vertebral y fémur proximal). Los resultados de las mediciones de DMO se expresan en términos de (2-4,6):

- Índice T (o *T-score*), que es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la obtenida en población sana de 20-29 años, que es la edad de "pico" de la DMO.
- Índice Z (o *Z-score*), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual edad y sexo, y es más empleada en niños y adolescentes.

La OMS estableció que el diagnóstico de la osteoporosis basado en la DMO se hiciera cuando la paciente presentara un índice $T \leq -2,5$; considerándose además como osteoporosis establecida o grave, en presencia de una o más fracturas por fragilidad. Aunque inicialmente se aplicaba a mujeres blancas postmenopáusicas, posteriormente se consideró que el diagnóstico puede hacerse cuando el valor del índice T se mida en: columna lumbar, cadera total o cuello femoral; y, también se estimó que los mismos principios eran extensibles a mujeres de otras razas e incluso a los hombres (2-6,10).

TRATAMIENTO: RECOMENDACIONES

Para la prevención de fracturas se incluyen tanto medidas no farmacológicas como farmacológicas. Dentro del **tratamiento no farmacológico** son especialmente importantes: la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, la exposición moderada al sol, el ejercicio físico adaptado de forma individualizada, deshabituación tabáquica, restricción del consumo de alcohol y la prevención de las caídas (mejora de la visión y equilibrio, retirada de medicamentos que causen sedación, adaptación del hogar para disminuir el riesgo de caídas, buena iluminación, etc.) (4,12).

El **tratamiento farmacológico** de la osteoporosis tiene como objetivo evitar las fracturas por lo que se denomina **prevención primaria** (sin antecedentes de fracturas osteoporóticas previas) o **prevención secundaria** (con antecedentes) siendo las más importantes, las vertebrales y las de cadera. Para una elección adecuada es importante conocer qué tratamientos han mostrado ser eficaces en los ensayos clínicos (4,12), teniendo en cuenta que no hay evidencias directas en población de edad muy avanzada (75-80 años) y que en ocasiones los beneficios no son importantes incluso en personas de alto riesgo. Una revisión sistemática muestra que, en comparación con placebo, los bifosfonatos (alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico), el denosumab y la teriparatida, presentan un NNT=60-89 para prevenir 1 fractura vertebral y NNT=50-67 para prevenir 1 fractura de cadera, durante 1-3 años de tratamiento, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida (con fractura previa) (13).

En nuestro país, existe variabilidad en las recomendaciones para la indicación del tratamiento en prevención primaria. En general, se estima el riesgo de fractura osteoporótica considerando inicialmente los factores de riesgo del paciente y posteriormente valorándolos junto con los resultados de la DMO. La mayoría de las guías internacionales calculan el riesgo con la escala FRAX. En prevención secundaria, es unánime la recomendación de tratar casos de fractura de cadera o vertebral clínica (principalmente en mujeres postmenopáusicas); pero en hombres, y en el resto de las fracturas, las recomendaciones son heterogéneas (11). Sin embargo, es conveniente mencionar que en los ensayos clínicos se ha utilizado como criterio de inclusión de los pacientes un índice T bajo o muy bajo y/o la fractura previa, y no la valoración del riesgo de fractura.

Habitualmente se recomienda la densitometría ósea para el seguimiento de la respuesta al tratamiento farmacológico, y también para el seguimiento de pacientes que no reciben tratamiento (3,4,6,7,11,12). No obstante, la investigación sobre la frecuencia de seguimiento de la osteoporosis es escasa. Según algunos estudios poblacionales, parece estar más indicada en pacientes con *T-score*: -2 a -2,49; y se piensa que el seguimiento no sería necesario en la mayoría de las mujeres, estando únicamente demostrada la necesidad en mujeres que recibieron alendrónico durante 5 años y que tenían una fractura vertebral antes de iniciar el tratamiento (13).

¿A quién?

La mayoría de las guías sólo contemplan el tratamiento farmacológico a partir de *T-score* $\leq -2,5$, que es la cifra indicativa de osteoporosis (3,5,6,12,14). El mayor riesgo lo presentan aquellas pacientes con antecedentes de fractura por fragilidad, y el mayor beneficio del tratamiento se obtiene en mujeres mayores de 65 años (4).

¿Cómo?

Los suplementos de calcio y vitamina D previenen la progresiva pérdida ósea, aunque por sí mismos son insuficientes para prevenir las fracturas por osteoporosis (15). En pacientes con riesgo de deficiencia debida a ingesta insuficiente o exposición solar limitada, se recomienda considerar los suplementos de calcio y vitamina D para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales (5,11). Las cantidades diarias recomendadas en postmenopáusicas con osteoporosis son de 1.000-1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D (3,4,12,15,16). Recientemente la suplementación con calcio ha sido objeto de controversia tras la publicación de un metanálisis y una revisión sistemática donde se cuestionaba su papel en la prevención de fracturas (17,18).

Los tratamientos farmacológicos, según su mecanismo de acción (ver tabla 2), pueden ser (9,10):

- Antirresortivos o anticatabólicos, reducen la resorción ósea, inhibiendo la acción de los osteoclastos (células responsables de la destrucción del tejido óseo).
- Osteoformadores o anabólicos, aumentan la formación ósea, favoreciendo la acción de los osteoblastos (células responsables de la creación de hueso).
- Mixtos.

Los **bifosfonatos constituyen el tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica** (ver algoritmo 1). Actualmente los bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos (alendrónico, risedrónico, ibandrónico, zoledrónico), por su potencia y comodidad de administración han sustituido a los bifosfonatos sin

nitrógeno (etidrónico, clodrónico y tiludrónico) (19). Son eficaces en la osteoporosis en hombres y en la inducida por corticosteroides (12) y se considera que:

- **Alendrónico y risedrónico** son el tratamiento de primera elección de la osteoporosis postmenopáusica, según recomiendan la mayoría de las guías, tanto en prevención primaria como en secundaria ya que han demostrado prevenir fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera (2-5,12,14,15,19,20-22). En el SSPA se considera de elección el alendrónico semanal, por ser más costo-efectivo. El PAI recomienda acompañarlo de suplementos de calcio y vitamina D durante 5 años en prevención secundaria de fractura de cadera en pacientes con fractura por fragilidad (mayores de 75 años o con osteoporosis densitométrica) (22).
- **Zoledrónico** es de eficacia similar y supone una alternativa para pacientes intolerantes o con falta de adherencia al tratamiento oral ya que se administra vía intravenosa anualmente (4,5,14,19,20).
- **Ibandrónico** es considerado un tratamiento de tercera elección en la mayoría de las guías, ya que sólo ha mostrado prevenir las fracturas vertebrales en prevención secundaria, su eficacia en fracturas no vertebrales sólo se ha demostrado en análisis *post hoc*, y no existen evidencias sobre su eficacia en fractura de cadera (2,4,5,14,16,19,20).

Terapia farmacológica y eficacia en fracturas osteoporóticas ^(*)									
Tipo	Medicamento		Prevención primaria (osteoporosis)			Prevención secundaria (osteoporosis con fractura previa)			Comentarios
			FrV	FrNoV	FrCad	FrV	FrNoV	FrCad	
Antirresortivos	BIFOSFONATOS	Alendrónico	+	SE	SE	+	+	+	1ª elección Dosis oral semanal
		Risedrónico	+	SE	SE	+	+	+	1ª elección. Dosis oral semanal
		Zoledrónico	+	SE	SE	+	+	+/-	2ª elección Dosis IV anual
		Ibandrónico	SE	SE	SE	+	(+)	SE	3ª elección. Dosis oral mensual
	Denosumab		+	+	+	+	+	+	2ª elección. Dosis SC semestral
	TSH (Estrógenos±Progestágenos)		+	+	SE	+	+	+	3ª elección Dosis oral diaria o trans- dérmica semanal
	SERM (Raloxifeno)		+	SE	SE	+	SE	SE	3ª elección Dosis oral diaria
Osteoformadores	Teriparatida		SE	SE	SE	+	+	SE	2ª ó 3ª elección Dosis SC diaria
Mixtos	Ranelato de estroncio		+	+	(+)	+	+	(+)	3ª elección Dosis oral diaria Osteoporosis grave

(*) : tratamiento combinado con calcio+vitamina D.
FrV: fractura vertebral; FrNoV: fractura no vertebral; FrCad: fractura de cadera; SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógenos; TSH: terapia hormonal sustitutiva.
SE : sin evidencia clínica disponible.
+ : con evidencia clínica disponible.
+/- : con evidencia clínica en grupos mixtos de pacientes con o sin fracturas vertebrales.
(+) : con evidencia clínica en subgrupos de pacientes (análisis *post hoc*).

Tabla 2. Modificada de (2).

Tabla 2. Modificada de (2).

En general el perfil de seguridad de los bifosfonatos es favorable, aunque a largo plazo pueden inducir un incremento del riesgo de fracturas atípicas de fémur, osteonecrosis mandibular; y, trastornos oculares inflamatorios, aunque con una frecuencia muy baja (2,4,5,14,19,20). Un reciente estudio de extensión en el que se administró zoledrónico durante 9 años mostró un ligero incremento de arritmias cardíacas (19,23). No se ha establecido evidencia definitiva entre la administración de bifosfonatos y cáncer esofágico (2,4,5,14,19,20).

El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal eficaz en la prevención (primaria y secundaria) de fracturas por fragilidad de todo tipo, que se administra cada 6 meses, vía subcutánea. Sin embargo se considera de segunda elección y sólo en pacientes con riesgo incrementado de fracturas, porque se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo (2,4,5,12,14,15,21) y se ha asociado a casos aislados de osteonecrosis mandibular e hipercalcemia (12,24).

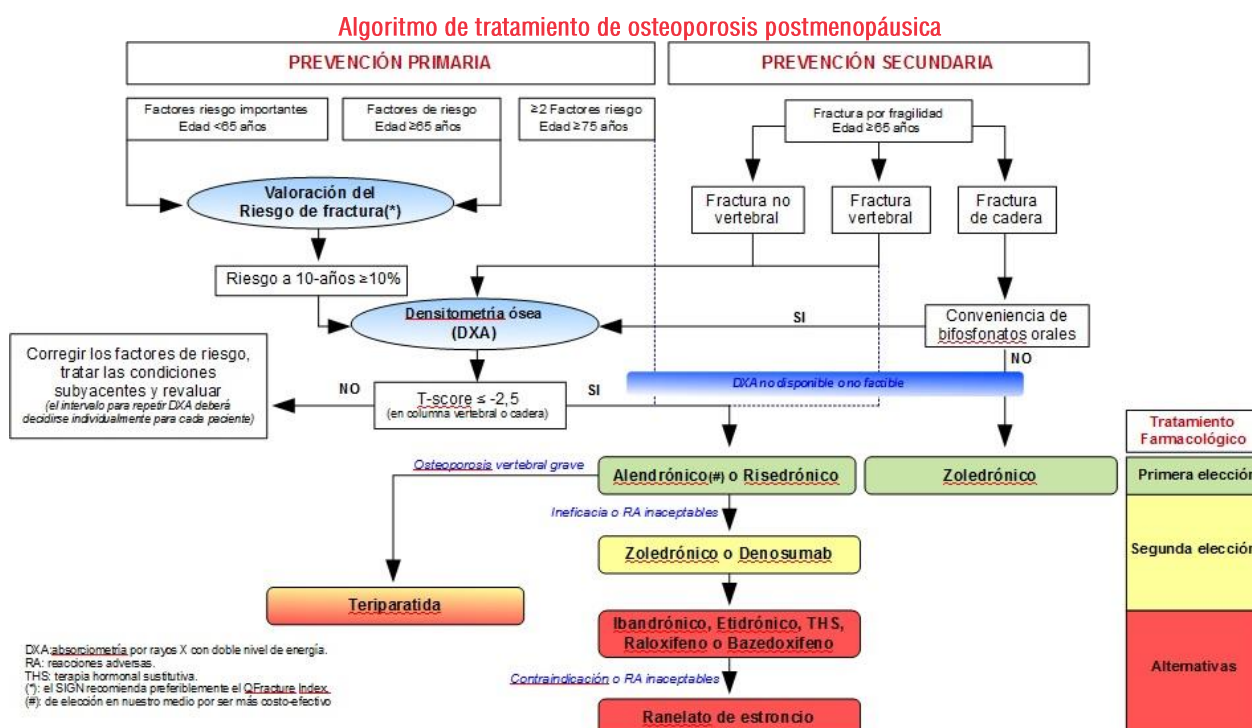
La **teriparatida** (PTH 1-34), un análogo de la hormona paratiroidea humana (PTH 1-84), es el único medicamento que actúa estimulando la formación de hueso. Es eficaz en prevención secundaria reduciendo las fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera, en mujeres postmenopáusicas (3-5,15). También es eficaz en hombres con elevado riesgo de fractura, así como en la osteoporosis debido a corticoesteroides sistémicos (3,12). Las guías lo consideran como tratamiento de segunda línea en casos de osteoporosis vertebral grave (3,5,16,21), o como tercera línea para pacientes con osteoporosis grave con antecedentes de fractura por fragilidad, en las que otros tratamientos no se han tolerado o han sido ineficaces (4,14,15). La teriparatida está contraindicada en situaciones caracterizadas por un incremento anormal

del remodelado óseo (hipercalcemia preexistente, enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis como hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget del hueso, entre otras) e insuficiencia renal grave (2).

En humanos se desconoce la seguridad a largo plazo de teriparatida, pero dado que en estudios preclínicos en animales se observó una mayor incidencia de osteosarcoma —especialmente a dosis elevadas— se recomienda que la duración máxima del tratamiento sea de 2 años (2,4,12), ciclo que no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente, como se indica en la ficha técnica (25).

La **terapia hormonal sustitutiva (THS)** es una elección razonable para prevenir la pérdida ósea y las fracturas en pacientes más jóvenes que precisan aliviar los síntomas menopáusicos (5,15,16). En ausencia de síntomas climatericos, suponen un tratamiento de tercera línea (a dosis bajas y durante un periodo de tiempo limitado) debido a la ineficacia o escasa tolerabilidad de otros tratamientos (2,3,5,16) e incluso algunas guías ni siquiera los mencionan (14).

Los **moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)**, también antirresortivos, incluyen raloxifeno y bazedoxifeno. En líneas generales, son eficaces reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales, pero no el de fracturas por fragilidad no vertebrales ni de cadera, por lo que suelen considerarse alternativas de segunda o tercera elección (2-5,14,15,21). El perfil de seguridad de ambos fármacos parece similar a corto plazo, pero hay más información a largo plazo con raloxifeno, cuyo principal efecto adverso es el incremento de eventos tromboembólicos (2-4).



Algoritmo 1. Modificado de (5,14,21,22)

El **anelato de estroncio** tiene un mecanismo de acción mixto disminuyendo la resorción ósea y aumentando la acción de los osteoblastos. Previene fracturas vertebrales y no vertebrales; y en cuanto a su prevención en fracturas de cadera se ha mostrado ineficaz (3-5) o solamente eficaz en el subgrupo de mayor riesgo (análisis *post hoc*) (2,3,11). Anteriormente se consideraba una alternativa a los bifosfonatos (21) pero en la actualidad se contempla como la última opción, ya que ha generado alertas de seguridad relacionadas con el aumento de riesgo de: reacciones dermatológicas graves, tromboembolismo venoso e infarto de miocardio. Tras la revisión de su relación beneficio-riesgo se ha restringido su uso a pacientes con osteoporosis grave y elevado riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas, que no tengan antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. Tampoco debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada (4,5,26).

¿Cuánto tiempo?

En cuanto a la **duración del tratamiento antiosteoporótico**, puede continuarse (cuando es necesario) durante varios años, pero en general, ningún tratamiento farmacológico debería considerarse de duración indefinida, por los efectos adversos que conlleva (12,14).

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Seguridad a largo plazo

La progresiva aparición de fracturas atípicas de fémur y osteonecrosis de la mandíbula por bifosfonatos fue el punto de partida para cuestionar el tratamiento de la osteoporosis a largo plazo y plantear la interrupción o la suspensión temporal del tratamiento activo (conocida como “vacaciones terapéuticas”).

Es igualmente importante proteger al paciente de los efectos adversos a largo plazo como del aumento de riesgo de fractura por la ausencia de tratamiento. Así, en España la incidencia de fractura de fémur es de 500 casos/100.000 pacientes/año, de las que sólo 1-2/100.000 serían fracturas atípicas asociadas al uso de bifosfonatos; mientras que con la utilización de estos fármacos se podrían evitar 180-190 fracturas de cadera (27-29).

Con respecto a la osteonecrosis mandibular, suele aparecer con mayor frecuencia en pacientes con metástasis óseas tratados con dosis elevadas de bifosfonatos intravenosos. En términos generales se estima que la incidencia de la osteonecrosis mandibular, que es leve en la mayoría de los casos, se sitúa entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/año (19), e incluso hasta 1/250.000 pacientes/año, según la *American Dental Association*, aunque no se ha establecido relación de causalidad (29).

Los bifosfonatos, especialmente los nitrogenados, son potentes antirresortivos por lo que frenan de forma intensa y sostenida los marcadores de resorción ósea, aumentando de forma significativa la DMO. Los bifosfonatos se incorporan al hueso recién formado en el que pueden permanecer durante años mediante múltiples ciclos de resorción y formación ósea. Los pacientes continúan expuestos a los efectos farmacológicos de los bifosfonatos mucho tiempo después de interrumpir la medicación (20,30). Como ejemplo, 10 años después de interrumpir el tratamiento con alendronico 70 mg/semana, la liberación esquelética estimada a la circulación sería

aproximadamente la misma que si se mantuviera una administración oral de 2,5 mg/día (27).

Duración del efecto protector

Con el objetivo de cuantificar los efectos del descanso terapéutico y determinar si el efecto protector persiste tras la interrupción, se han realizado algunos estudios de extensión (FLEX, VERT-Extension, HORIZON-E1) de ensayos iniciales, que incluían mujeres postmenopáusicas con fracturas y baja DMO, tratadas con bifosfonatos (20,23,27,31-33).

La variable principal estudiada fue la DMO, sin embargo la FDA considera que el criterio de valoración más significativo del tratamiento de la osteoporosis es la tasa de fracturas (ver tabla 3). Los resultados mostraron que la continuidad del tratamiento durante más de 5 años mantuvo la DMO en el cuello femoral (cadera) y nuevos aumentos en la DMO en la columna lumbar; mientras que tras la interrupción del tratamiento, la DMO en cuello femoral disminuyó modestamente durante los primeros 1-2 años y luego se estabilizó; y que la DMO en columna lumbar continuó aumentando a pesar de la interrupción del tratamiento (20,30).

En relación a las fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales, en los estudios se observó que las tasas de fracturas son relativamente constantes en el tiempo. Así, en las pacientes que recibieron tratamiento continuo con bifosfonatos, durante 6 años ó más, las tasas de fracturas fueron del 9,3 al 10,6%, mientras en los grupos que cambiaron a placebo las tasas fueron del 8,0 al 8,8%. Es importante destacar que todos los datos de fracturas revisados proceden de análisis *post hoc* que presentan limitaciones metodológicas (potencia estadística, sesgo de selección, tamaño de la muestra y variaciones de tiempo entre los estudios) (20,30). Dicho de otro modo, parece que sólo los pacientes de muy alto riesgo de fractura podrían beneficiarse de continuar con el tratamiento.

Basándose en los estudios citados anteriormente, se recomienda revisar la necesidad de mantener la terapia después de 5 años de tratamiento con alendronico, risedronico o ibandronico, y después de 3 años con zoledronico, según el riesgo de fractura (3-5,12,16,20,23,29-36). Un estudio retrospectivo en mujeres postmenopáusicas, concluyó que más de un tercio de las tratadas con bifosfonatos durante más de 4 años tenían bajo riesgo de fractura y en más del 40% se podría interrumpir temporalmente el tratamiento (37).

En cuanto a la duración de la interrupción (“vacaciones terapéuticas”), no hay estudios clínicos adecuados que delimiten cuánto tiempo se mantienen los beneficios del tratamiento tras interrumpirlo. Se sugiere volver a evaluar el riesgo después de: 1 año para risedronico, 1-2 años para alendronico y 2-3 años para el zoledronico. Aunque son necesarios más datos, la aparición de una nueva fractura y la disminución significativa de la DMO o el aumento de los marcadores de resorción ósea podrían ser métodos válidos para decidir cuándo finalizar la interrupción del tratamiento (4,12,20,28,29,34).

Respecto a denosumab, un análisis del ensayo FREEDOM mostró que tras un periodo de seguimiento de 24 meses, el número de pacientes con nuevas fracturas fue similar en el grupo sin tratamiento -o placebo- (9%) que en el grupo tratado con denosumab (7%) (38).

Estudios de descanso en el tratamiento con bifosfonatos			
ENSAYO; Año (ref.)	Fracturas no vertebrales	Fracturas vertebrales	
Medicamento [tratamiento frente a tratamiento+descanso]		Morfométricas (asintomáticas o radiográficas)	Clínicas (sintomáticas)
FLEX; 2006 (31) Alendrónico [10 años de tratamiento frente a 5 años de tratamiento+5 años de descanso]	NS	NS	DS RR=0,45 [0,24 a 0,85] NNT=35 [20 a 584]
VERT-Extension; 2008 (33) Risedrónico [3 años de tratamiento+ 1 año de descanso]	NS	DS RR=0,54 [0,34 a 0,86] NNT=20 [11 a 116]	
HORIZON-E1; 2012 (32) Zoledrónico [6 años de tratamiento frente a 3 años de tratamiento+3 años de descanso]	NS	DS RR=0,47 [0,25 a 0,87] NNT=39 [21 a 253]	NS
HORIZON-E2; 2015 (23) Zoledrónico [9 años de tratamiento frente a 6 años de tratamiento+3 años de descanso]	NS	NS	NS
NS: sin diferencia estadísticamente significativa. DS: con diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento frente a placebo (período de descanso). RR: riesgo relativo. NNT: Número Necesario a Tratar.			
Tabla 3. Elaborada con datos de (23,31-33).			

BIBLIOGRAFÍA

- 1- SEMFYC. Prevención de la fractura osteoporótica: decálogo para Atención Primaria. 2012.
- 2- ESCEO/IOF. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24(1):23-57.
- 3- SNS. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. GPC SNS: AATRM N° 2007/02. 2010.
- 4- OSAKIDETZA. Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la CAPV –Enero 2015.
- 5- SIGN. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN 142. 2015.
- 6- SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. (4ª versión actualizada). 2014.
- 7- Santfeliix-Genovés J et al. Variabilidad en las recomendaciones para el abordaje clínico de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(1):15-22.
- 8- Pérez Edo L et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6):357-79.
- 9- SESCOAM. Proceso Asistencial Osteoporosis. VI Jornada de Calidad Asistencial SCLM. 2014.
- 10- Fundación Universitaria Sanitas. Módulo XI. Osteoporosis postmenopáusica: Remodelamiento óseo. 2014.
- 11- Vargas Negrín F et al. Osteoporosis. *AMF*. 2010; 6(5): 240-51.
- 12- NOF. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2013.
- 13- Crandall CJ et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161(10):711-23.
- 14- SemFYC. Manejo de la fractura osteoporótica. 2014.
- 15- SOGC. Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(9eSuppl C): S1-S15.
- 16- Briot K et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):304-13.
- 17- Bolland MJ et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580.
- 18- Tai V et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4183.
- 19- Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. *Bol Ter Andal*. 2010; 26(2): 5-6/II.
- 20- Costa i Pagès J. Descanso en el tratamiento con bifosfonatos: quién, cuándo y por cuánto tiempo. *Butll Inf Ter*. 2014; 25(4):21-9.
- 21- NICE Pathways. Osteoporosis overview. 2014.
- 22- Aguiar García F et al. Fractura de cadera. *PAI*. 1ª ed. 2014.
- 23- Black DM et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-44.
- 24- AEMPS. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. 2014.
- 25- Ficha Técnica de Forsteo®. 2013.
- 26- AEMPS. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): restricciones de uso. 2014.
- 27- Casado Burgos E. Nuevos datos sobre el tratamiento con bisfosfonatos: ¿son aconsejables unas vacaciones terapéuticas? *Reumatol Clin*. 2011; 7(S2):S28-S33.
- 28- Compston JE et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: the long and short of it. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):240-2.

- 29- McClung M. Controversies in osteoporosis management: concerns about bisphosphonates and when are "drug holidays" required? [Clin Obstet Gynecol](#). 2013;56(4):743-8.
- 30- Whitaker M et al. Bisphosphonates for osteoporosis –where do we go from here? [N Engl J Med](#). 2012; 366(22): 2048-51.
- 31- Black DM et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. [JAMA](#). 2006;296(24):2927-38.
- 32- Black DM et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). [J Bone Miner Res](#). 2012 Feb;27(2):243-54.
- 33- Watts NB et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. [Osteoporos Int](#). 2008;19(3):365-72.
- 34- Black DM et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis –for whom and for how long? [N Engl J Med](#). 2012; 366(22): 2051-3.
- 35- Brown JP et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. [Can Fam Physician](#). 2014; 60(4):324-33.
- 36- Diab DL et al. Use of drug holidays in women taking bisphosphonates. [Menopause](#) 2014; 21(2):195-7.
- 37- Kostoff MD et al. Evaluation of fracture risk and potential drug holidays for postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy. [Int J Womens Health](#). 2014;6:423-8.
- 38- Brown JP et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. [J Bone Miner Res](#). 2013; 28(4):746-52.

En la revisión de este artículo han participado: D. Francisco Aguiar García, Médico Especialista en Traumatología. Director de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Rehabilitación y Fisioterapia. ÁGS Este de Málaga-Axarquía; D. Juan Carlos Domínguez Camacho, Farmacéutico de Atención Primaria. Director UGC Farmacia Atención Primaria Sevilla; y, D^a Sonia Anaya Ordoñez, Farmacéutica de Atención Primaria. Distrito Granada Metropolitano.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud y Bienestar Social
dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Laínez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)