



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Revisión

Tratamiento de la osteoporosis

Xavier Nogués^{a,b,c,*} y Daniel Martínez-Laguna^{b,c,d,e}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar. URFOA-Unidad de Investigación Musculoesquelética, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, Barcelona, España

^b CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) Instituto Carlos III, Madrid, España

^c Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^e Grupo de Investigación GREMPAL, Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de agosto de 2017

Aceptado el 5 de octubre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Osteoporosis

Tratamiento

Fracturas por fragilidad

Prevención secundaria

R E S U M E N

El tratamiento de la osteoporosis se ha de dirigir principalmente hacia la prevención secundaria de fracturas.

La aparición de efectos adversos relacionados con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho reevaluar las indicaciones, el tiempo de tratamiento e incluso retirar la comercialización de algunos de ellos.

Esta revisión se ha planteado desde diferentes perfiles de pacientes que los facultativos van a encontrarse en la práctica habitual: desde pacientes con fractura de cadera con deterioro cognitivo, limitación de sus actividades para la vida diaria y comorbilidades, hasta pacientes activos y sin ninguna limitación y pacientes con fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales en los que la prevención secundaria es realmente importante.

En general, los fármacos antirresortivos (alendronato y risedronato) serán de primera elección. Zoledronato o denosumab estarán indicados en caso de intolerancia digestiva, mala adherencia o con mayor riesgo de fractura de cadera. Teriparatide estará indicado en pacientes con 2 o más fracturas vertebrales previas o con densidad ósea muy baja.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on osteoporosis treatment

A B S T R A C T

Treatment of osteoporosis should be directed primarily towards secondary prevention of fractures.

The occurrence of drug-related adverse effects for the treatment of osteoporosis has led to a re-evaluation of the indications, the duration of treatment and even withdrawal of some drugs from the market.

This review has been made from different patient profiles that practitioners will find in usual practice; from patients with hip fracture with cognitive impairment, limitation of their day-to-day living activities and comorbidities, to active patients without any limitations; patients with vertebral fractures and non-vertebral fractures where secondary prevention is highly important.

In general, antiresorptive drugs (alendronate and risedronate) will be the first choice. Zoledronate or denosumab will be indicated in cases of digestive intolerance, poor adherence or an increased risk of hip fracture. Teriparatide will be indicated to patients with 2 or more previous vertebral fractures or very low bone density.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Osteoporosis

Treatment

Fragility fractures

Secondary prevention

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xnogues@hospitaldelmar.cat (X. Nogués).

Introducción

Fuller Albright, Patricia Smith y Anna Richardson son considerados como los padres de la osteoporosis (OP)¹. Estos autores relacionaron la OP con las hormonas sexuales y, posteriormente, Riggs et al.² demostraron el efecto de los estrógenos sobre la masa ósea. Desde entonces, el tratamiento de la osteoporosis ha transcurrido por varias etapas en las que ha habido fármacos, como los propios estrógenos, que han pasado de ser primera elección hasta considerarse prácticamente como residuales. También otros fármacos, que habían sido utilizados de forma masiva, han sido retirados por sus efectos secundarios, como la calcitonina³ o el ranelato de estroncio⁴. Afortunadamente, en estos años se han descubierto nuevas vías metabólicas que han permitido el desarrollo de fármacos que actúan en rutas metabólicas de resorción ósea —como la osteoprotegerina, el receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANK) y su ligando— o de la formación ósea —como las proteínas Wnts y la β -catenina—.

En apenas 10 años los tratamientos recomendados han cambiado de forma sustancial⁵⁻⁷. Recientemente, en el seguimiento poscomercialización de los fármacos utilizados para el tratamiento de la OP se han descrito efectos adversos, como las fracturas atípicas y la osteonecrosis de maxilar (ONM), que han condicionado su prescripción. Las guías de las diferentes sociedades científicas implicadas, así como los consensos y recomendaciones de los expertos, se han adaptado a estos cambios.

Otro aspecto en el tratamiento de la OP ha sido el centrar la diana terapéutica en la prevención secundaria, lo que significa tratar, al menos, a todos aquellos pacientes que han tenido una fractura por fragilidad y evitar nuevas fracturas que, en definitiva, van a condicionar mayor morbilidad, peor calidad de vida y mayor mortalidad para los pacientes. Con este planteamiento, tratando a un bajo porcentaje de la población se pueden prevenir nuevas fracturas⁸.

A pesar de ello, siguen existiendo aspectos como el de la duración del tratamiento o las famosas vacaciones terapéuticas que siguen sin tener una respuesta clara.

Esta revisión se ha planteado desde un punto de vista práctico, por lo que, en lugar de tomar la dirección de analizar cada fármaco y asignarle unas indicaciones, se ha preferido ir desde los perfiles de los pacientes hacia los fármacos, partiendo de la premisa de que no

existen ensayos clínicos que comparen diferentes fármacos entre sí en términos de prevención de fracturas y que, por tanto, otra opción sería también posible. Al final de la revisión se describirán los fármacos utilizados y sus efectos secundarios.

En la [figura 1](#) se presenta un algoritmo de decisión de tratamiento basado en gran parte en la guía de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)⁶. El primer paso es orientar el diagnóstico hacia una OP primaria posmenopáusica o del varón o bien hacia una OP relacionada con otros factores de riesgo, como fármacos o enfermedades osteopenizantes. Posteriormente se debe identificar si existen fracturas por fragilidad para realizar una prevención secundaria de nuevas fracturas. En este caso, el tipo y el número de fracturas previas determinará el fármaco utilizable.

Por último, existirán situaciones especiales en las que el clínico deberá decidir el inicio del tratamiento, como es el caso de mujeres de entre 50 y 60 años sin fractura pero con densitometrías situadas en rango de OP, aunque con T score $>-3,0$ en columna lumbar, o bien el caso de mujeres jóvenes con fractura de radio distal sin OP densitométrica⁶.

Perfiles de pacientes con osteoporosis y su tratamiento específico

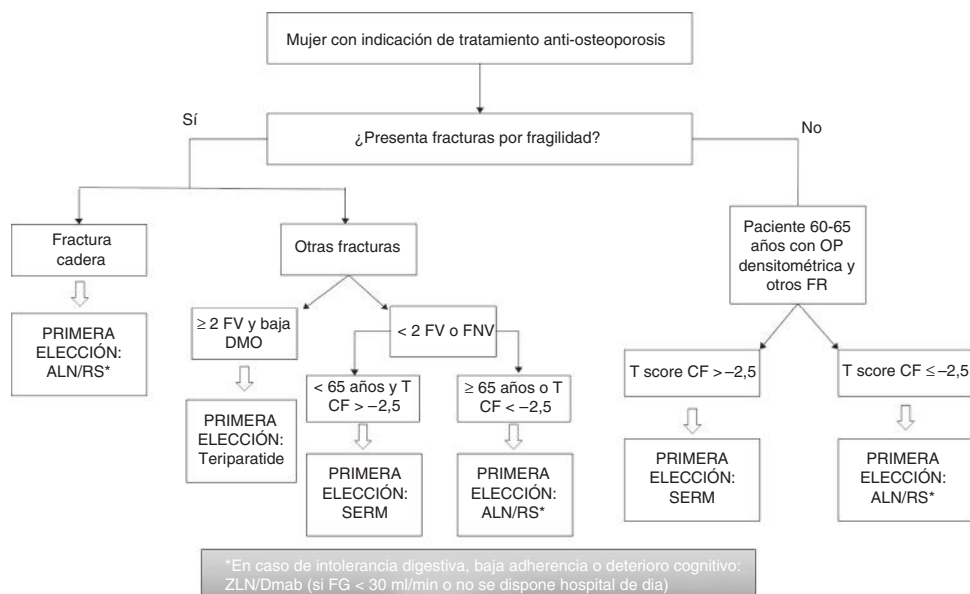
Los estudios de referencia de los diferentes fármacos⁹⁻¹⁷ han atribuido unas indicaciones claras para cada uno de ellos según su eficacia antifracturaria, como se presenta en la [tabla 1](#).

Prevención secundaria: mujer posmenopáusica con fractura por fragilidad

Fractura de cadera

La fractura de cadera (FC) se produce habitualmente a partir de los 70 años y su incidencia máxima se sitúa a partir de los 85 años¹⁸.

La edad, el grado de funcionalidad y el deterioro cognitivo junto al resto de las comorbilidades, así como la presencia de fracturas previas, van a determinar el tratamiento. Se prescribirá simplemente calcio más vitamina D (Vit D) en algunos casos, antirresortivos en la mayoría. Incluso en algunos pacientes se



*En caso de intolerancia digestiva, baja adherencia o deterioro cognitivo: ZLN/Dmab (si FG < 30 ml/min o no se dispone hospital de día)
ALN = Alendronato, RS = Risedronato, ZLN = Zoledronato, Dmab = Denosumab, OP = Osteoporosis, FR = Factores riesgo, CF = Cuello femoral, SERM = Modulador selectivo de los receptores estrógenos, FV = Fractura vertebral, FNV = Fractura no vertebral, DMO = Densidad mineral ósea, FG = Filtrado glomerular.

Figura 1. Actitud terapéutica ante una paciente con osteoporosis posmenopáusica.

Tabla 1
Grado de eficacia antifracturaria de cada uno de los fármacos aprobados

Fármaco	Fractura vertebral	Fractura no vertebral	Fractura de cadera
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Ibandronato	A	B ^a	NE
Zoledronato	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Raloxifeno	A	NE	NE
Bazedoxifeno	A	B ^a	NE
Teriparatide	A	A	NE

A: grado más alto de recomendación, basado en ensayos clínicos aleatorizados consistentes. B: segundo grado de recomendación, basado en estudios de cohortes o estudios de casos y controles consistentes. NE: sin evidencia.

Grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia.

^a En análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes demostró eficacia antifracturaria.

pueden plantear tratamientos formadores de masa ósea que, por su coste-eficacia, deberán reservarse. Lo que sí está demostrado es que cualquier acción es más coste efectiva para reducir el riesgo de nuevas fracturas y, en consecuencia, para reducir la morbilidad que no hacer nada¹⁹.

Desde un punto de vista clínico-práctico, las comorbilidades —a la edad a la que se produce la FC— son muchas y ello va a condicionar finalmente el tratamiento para la OP.

Los bisfosfonatos (BF) serán los fármacos de elección; sin embargo, se tendrá que razonar cuál de ellos será el más apropiado y su forma de administración. Alendronato (ALN) oral (70 mg a la semana) sería el fármaco de primera elección en la mayoría los pacientes con este perfil, por su efecto preventivo de nuevas fracturas y por ser la opción más coste-efectiva⁶. En caso de intolerancia digestiva al ALN, se podría probar risedronato (RS) oral (35 mg a la semana). Se tendrán que considerar aspectos relacionados con el propio paciente, por ejemplo, la capacidad de acordarse de tomar la medicación semanal con las condiciones de administración (ayunas, media hora sin ingerir alimentos, etc.). En el caso de no poder asegurar estas condiciones de ingesta, si hay intolerancia digestiva o falta de adherencia, se tendrá que plantear zoledronato (ZLN) o denosumab (Dmab). Ambos fármacos han demostrado su efecto en la prevención de nuevas fracturas de cualquier localización y una mayor adherencia que los BF orales. Para el ZLN será necesario disponer de hospital de día para su administración intravenosa (iv) y tener un filtrado glomerular estimado (FGe) >30 ml/min. En estos casos con insuficiencia renal con filtrados <30 ml/min o cuando no se disponga de hospital de día se tendrá que considerar Dmab como fármaco de elección.

El planteamiento ante una paciente mayor de 75 años con deterioro cognitivo importante, dependiente para las actividades de la vida diaria, con un índice de Barthel <50 que generalmente requiere de cuidadores o está viviendo en una residencia geriátrica va a ser más pragmático. El aspecto más importante será evitar nuevas caídas y, al menos, se recomendará calcio más Vit D, que ha demostrado en este perfil de pacientes eficacia antifracturaria^{20,21}. Los BF orales, ALN o RS, van a estar indicados siempre y cuando se pueda asegurar la adherencia que, debido al deterioro cognitivo, a la necesidad de mantener ayuno de media hora después de la toma del fármaco, una vez a la semana etc., se puede suponer muy baja. Es posible que la mejor opción en estos pacientes sea ZLN iv, que ha demostrado eficacia antifracturaria¹³ incluso con una única dosis²² y con reducción significativa de la mortalidad²³. En un análisis *post hoc* de las pacientes del ensayo clínico HORIZON con deterioro cognitivo y FC previa, se observó una reducción de nuevas fracturas similar a la observada en las pacientes sin deterioro cognitivo²⁴. Otra opción terapéutica sería Dmab para aquellos pacientes con deterioro de la función renal que limite la administración de BF o en los que no se disponga de posibilidades de administración iv.

En el caso de una paciente con ligero deterioro cognitivo o sin él, independiente para la mayoría de las actividades diarias, con un Barthel >50 que vive en su domicilio o en residencia, el tratamiento, junto con las medidas generales y específicas para evitar caídas, se basa en los BF orales semanales y, en caso de intolerancia digestiva, problemas de adherencia o FGe bajo, Dmab subcutáneo cada 6 meses para mantener el tratamiento de forma ambulatoria. También podría administrarse ZLN si se dispone de hospital de día para su administración iv anual.

La teriparatide, como fármaco formador de masa ósea, estaría indicado, con la intención de aumentar de forma importante la masa ósea en 2 años, en las pacientes relativamente más jóvenes, activas y sin alteraciones cognitivas, pero con alto riesgo de nuevas fracturas, para luego continuar el tratamiento con un antirresortivo. Su uso se reservaría a aquellas pacientes con 2 o más fracturas vertebrales prevalentes, antecedentes de otras fracturas por fragilidad o una densitometría con muy baja masa ósea (*T score* por debajo de -3,0 en cualquier localización). Hay que recordar que teriparatide no tiene indicación en la prevención de FC.

Fractura vertebral

Antes de indicar tratamiento es primordial asegurar que la fractura vertebral (FV) sea de origen osteoporótico. Es fundamental descartar que no sea una metástasis, mieloma múltiple ni que exista alguna otra enfermedad del metabolismo mineral cuyo tratamiento será, evidentemente, diferente. Como norma práctica general es importante conocer que en una FV osteoporótica casi nunca se afecta el muro posterior, no hay afectación del pedículo vascular y no hay nunca hipercalcemia, aunque sí pueden hallarse ligeros incrementos de la fosfatasa alcalina ósea.

Los perfiles de pacientes con FV van a ser diferentes de los de FC. La FV se va a producir generalmente a partir de una edad más temprana y, en muchas ocasiones, se diagnosticará en radiografías de control, sin clínica o por antecedentes de dorsalgia o lumbalgia.

En la mujer posmenopáusica <65 años con bajo riesgo de FC, con densitometría sin OP en cadera o cuello femoral, el tratamiento inicial será un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM). Raloxifeno ha demostrado ser efectivo en la reducción de nuevas FV en este tipo de pacientes¹⁵. Bazedoxifeno también ha demostrado reducir el riesgo de nuevas FV y, en un subgrupo de alto riesgo, de fracturas no vertebrales¹⁶ (FNV), si bien su coste es más elevado que el del raloxifeno. En caso de intolerancia por presencia de sofocos o antecedente de trombosis venosa profunda o bien porque la densitometría de cadera demuestre OP, entonces se deben prescribir BF orales, o Dmab en el caso de intolerancia digestiva o insuficiencia renal.

A partir de los 65 años, el riesgo de FC aumenta y, por ello, el planteamiento terapéutico va a ser BF o Dmab.

También en el caso de 2 o más FV el riesgo de nuevas fracturas en cualquier localización es muy alto, por lo que teriparatide es la primera opción durante 2 años, en particular en aquellas pacientes con muy baja masa ósea, seguida de un antirresortivo. Por los resultados del estudio DATA, parece que la mejor opción de seguimiento sería con Dmab²⁵.

Fracturas no vertebrales

Las dos FNV más prevalentes son la de antebrazo y la de húmero. Las dos tienen consideraciones desde el punto de vista práctico muy relevantes.

La de antebrazo depende en muchas ocasiones del impacto y la posición de caída; por ello, es necesaria la realización de una densitometría antes de iniciar el tratamiento²⁶. Generalmente se van a producir en pacientes de menor edad que en la FV o de FC, son un potente predictor de nuevas fracturas en pacientes con OP²⁷ y son consideradas como fracturas centinelas, por ello, es importante el tratamiento. Cuando con la densitometría se confirma la presencia

de OP, se debe seguir el mismo esquema terapéutico que con la FV. Según la edad y el riesgo de FC, el tratamiento será un SERM, BF orales o Dmab.

Respecto a la fractura de húmero, se produce a una edad en la que el riesgo de FC está presente y, aunque es considerada como una fractura osteoporótica, en muchas ocasiones se produce en pacientes con masa ósea baja sin diagnóstico densitométrico de OP y con un índice de masa corporal alto²⁸. La prescripción de tratamiento será la misma que para la FC, de tal forma que los BF serán los fármacos de elección y Dmab estaría indicado en el caso de intolerancia digestiva, mala adherencia o FGe bajo. Teriparatide estaría indicado en el caso de necesidad de aumentar la masa ósea en pacientes relativamente jóvenes con FV múltiples prevalentes, para prevenir nuevas fracturas.

Prevención primaria: mujer posmenopáusica sin fractura por fragilidad

Aquí nos encontramos al grupo de pacientes que presentan una densitometría ósea con OP o con baja masa ósea y con factores de riesgo para padecer en el futuro una fractura por fragilidad. La decisión clínica de iniciar tratamiento con fármacos antirresortivos o formadores se ha de basar fundamentalmente en el riesgo de fractura.

Paciente con diagnóstico de osteoporosis por densitometría

El riesgo de sufrir una fractura se duplica por cada descenso de una desviación estándar de la densidad mineral ósea (DMO)²⁹. Sin embargo, este aumento del riesgo depende de la edad, el lugar de adquisición de la DMO y el tipo de fractura que se quiera prevenir³⁰.

Se han identificado otros factores de riesgo, además de la propia densitometría y de la edad, que deben siempre considerarse³¹⁻³⁵ (tabla 2).

A partir de los 60-65 años, cuando el riesgo de fractura en general se incrementa, no hay duda en la necesidad de realizar un tratamiento adecuado con un antirresortivo que puede ser un SERM, siempre que no exista una OP en la DMO de cadera.

Las mujeres posmenopáusicas menores de 60 años con diagnóstico de OP de columna lumbar sin riesgo de FC plantean la duda de si iniciar tratamiento, sobre todo, si no existen otros factores de riesgo acompañantes y tienen una T score situada entre -2,5 y -3,0⁶.

Paciente con diagnóstico de osteopenia por densitometría

En prevención primaria es difícil decidir la prescripción de fármacos activos, aparte de los suplementos de calcio y de Vit D. Sin embargo, gran parte de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con osteopenia sin el diagnóstico de OP y con otros

Tabla 2
Factores de riesgo clínico

Factores mixtos (DMO + independiente)	Asociados a la propia DMO	Asociados a caídas
Antecedente de fractura previa	Artritis reumatoide	Enfermedades o trastornos
Antecedente materno de fractura de cadera	Tratamiento con inhibidores de aromatasa	neurológicos
Índice de masa corporal <20 kg/m ²	Tratamiento de privación androgénica	Alteraciones visuales (cataratas)
Glucocorticoides	Anticonvulsivantes	Uso de benzodiazepinas u otros inductores
Tabaquismo	Heparina y anticoagulantes orales	del sueño
Alcohol (>3 unidades)	Inmovilización prolongada	Pérdida de masa muscular
Diabetes mellitus	Malabsorción intestinal	
	Déficit de Vit D prolongado	
	Hiperparatiroidismo primario	
	Hipertiroidismo	

DMO: densidad mineral ósea; Vit D: vitamina D.

factores de riesgo de fracturas^{36,37}. La edad y los factores de riesgo de fractura van a ser el punto clave para tomar la decisión de prevenir. También se deben considerar otros factores más relacionados con las caídas, fragilidad, tratamientos o situaciones osteopenizantes (tabla 2).

La decisión de iniciar tratamiento preventivo va estar, sobre todo, relacionada con la edad. Por ejemplo, a los 70 años existe un 18,2% de riesgo absoluto de fractura a 10 años con una DMO de T score de -2,0 mientras que a los 50 años es de un 9%³⁸. Si, además, se añaden otros factores de riesgo relacionados o no con la propia DMO, el riesgo absoluto aumenta y se puede realizar una mejor predicción del riesgo de fractura³⁹.

Existen situaciones de riesgo en pacientes relativamente jóvenes —como las mujeres que toman inhibidores de la aromatasa como tratamiento coadyuvante del cáncer de mama— en las que se deberá tener una actitud de prevención de fracturas más activa y en las que se deberá iniciar tratamiento con BF o Dmab^{40,41}.

Se ha de evitar el tratamiento preventivo no adecuado que, a la larga, puede producir mayores efectos adversos tanto con SERM como con BF.

Osteoporosis del varón

En el caso del varón, la actitud terapéutica no debe variar respecto a los diferentes perfiles de tratamiento en la mujer posmenopáusica. ALN, RS, ZLN, Dmab y teriparatide pueden ser utilizados en el varón para la prevención secundaria de nuevas fracturas⁶, si bien ALN no tiene indicación en la ficha técnica para el tratamiento de la OP del varón. Es importante insistir en los factores de riesgo asociados a la OP del varón como alcoholismo o tabaquismo. Además, en los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica se debe realizar prevención de fracturas con BF o Dmab⁴².

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

Recientemente, la American College of Rheumatology ha publicado la guía con las recomendaciones para el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides⁴³. Se recomienda tratar a todos los pacientes que reciban dosis equivalente a $\geq 2,5$ mg de prednisona durante más de 3 meses. La edad (con un punto de corte a los 40 años) y el riesgo de fractura (bajo, moderado o alto) van a condicionar el tratamiento (tabla 3). En general, todos los pacientes que inicien tratamiento con glucocorticoides con una duración prevista de más de 3 meses con alto o moderado riesgo de fracturas deben recibir tratamiento con BF, teriparatide o Dmab, aunque este último aún está pendiente de aprobación para esta indicación en Europa.

ALN o RS oral son más económicos y tienen evidencia de resultados en pacientes con OP secundaria a glucocorticoterapia. En España, ALN no recoge en la ficha técnica esta indicación. En los pacientes que van a recibir tratamiento glucocorticoideo crónico y son controlados en centros hospitalarios, ZLN iv sería una buena opción para asegurar la adherencia. Otras opciones serán teriparatide para aquellos casos que ya tienen FV y en los que se necesita un incremento de masa ósea de forma rápida y Dmab en casos de intolerancia digestiva o insuficiencia renal.

Bisfosfonatos, aspectos prácticos y efectos adversos

ALN, RS e ibandronato son BF administrados por vía oral de forma semanal o mensual y zoledronato por vía iv. ALN, RS y ZLN han demostrado reducción de nuevas FV, FNV y FC, mientras que ibandronato solo lo ha demostrado en lo referente a FV (tabla 4).

Los BF orales se absorben tan solo en un 1-2%; por ello, se han de ingerir en ayunas y esperar entre 30 y 60 min para ingerir

Tabla 3
Categorización de los pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides

Riesgo de Fx	≤ 40 años	> 40 años
Alto	Antecedente de Fx OP previa	Antecedente de Fx OP previa DMO $T\ score \leq -2,5$ en CL o CF en varones >50 años o mujeres posmenopáusicas FRAX ajustado a OIG ^a fracturas mayores $\geq 20\%$ o FC $\geq 3\%$
Moderado	DMO con $Z\ score < -3,0$ en CL o CF Glucocorticoides $\geq 7,5$ mg más de 6 meses	FRAX ajustado a OIG ^a fracturas mayores entre 10 y 19% o fractura de cadera entre 1 y 3%
Bajo	Ningún otro factor de riesgo más el de la toma de glucocorticoides	FRAX ajustado a OIG ^a fracturas mayores < 10% o FC < 1%

CF: cuello de fémur; CL: columna lumbar; DMO: densidad mineral ósea; FC: fractura de cadera; Fx OP: fractura osteoporótica; OIG: osteoporosis inducida por glucocorticoides.

^a FRAX ajustado a OIG: se incrementa el riesgo en un 1,15 para fracturas mayores y 1,20 para FC (ejemplo: para un riesgo a 10 años de FC del 2,0% se incrementa a 2,4%).

alimentos. La intolerancia digestiva es frecuente tras la toma de BF —puede llegar a ser del 25%—. En algunos casos puede provocar esofagitis, úlceras esofágicas e, incluso, hemorragias digestivas altas. La recomendación general sería la de no administrar en pacientes con problemas esofágicos, reflujo importante, hernia de hiato gigante o esófago de Barret⁴⁴.

No deben utilizarse cuando existe insuficiencia renal, con un FGe <35 ml/min para los BF orales y <30 ml/min para iv.

En cuanto a otros efectos adversos menos frecuentes, se encuentran el dolor osteoarticular y muscular difuso que, en algunas ocasiones, puede ocasionar la retirada del fármaco. También pueden darse diversos tipos de reacciones inflamatorias oculares, como conjuntivitis, uveítis, iritis, episcleritis, escleritis o queratitis.

Se ha discutido si los BF pueden producir fibrilación auricular. Dos metaanálisis han demostrado un aumento en la incidencia de esta entidad, aunque sin incremento en el riesgo de ictus ni de mortalidad^{45,46}. La recomendación sería la de no modificar la indicación de BF por el riesgo de fibrilación auricular.

Otros efectos adversos que se han observado con los años de exposición a BF son la ONM y las fracturas atípicas.

Tabla 4
Cuadro resumen de los estudios de referencia de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis con los resultados de reducción de riesgo relativo de fracturas y aumento de la densidad mineral ósea

	Alendronato	Risedronato	Ibandronato	Zoledronato	Denosumab	Teriparatide
Estudio	FIT 1/FIT 2	VERT NA/VERT MN	MOBILE (mensual)	HORIZON (anual)	FREEDOM (semestral)	FPT
Duración	3 años (diario)/ 4 años (diario)	3 años (diario)/ 3 años (diario)	2 años (mensual)	3 años	3 años	19 meses
Aumento de la DMO	CL de 6,20 a 6,60%; CF de 4,10 a 4,60%	CL de 5,4 a 5,9%; CF de 1,6 a 3,1%	CL 4,9%; CF 2,2%	CL 6,71%; CF 5,06%; FT 6,71%	CL 9,2%; CF 6,0%	CL 14,4%; CF 8,3%
RR FV	FIT1 47%; FIT2 44%	VERT NA 41%; VERT MN 49%	62%	70%	68%	41%
RR FNV	20%	VERT NA 39%; VERT MN: NS	No era objetivo del estudio	25%	20%	16%
RR FC	FIT1: 51%; FIT2: NS	VERT NA y MN cadera 30%; global NS; 40% en 70-79 años; NS ≥ 80 años	No era objetivo del estudio; con 2,5 mg diario NS	41%	40%	NS

CF: cuello del fémur; CL: columna lumbar; DMO: densidad mineral ósea; FC: fractura de cadera; FIT: *Fracture intervention trial*; FNV: fractura no vertebral; FPT: *Fracture Prevention Trial*; FREEDOM: *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*; FT: fémur total; FV: fractura vertebral; HORIZON: *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly*; MOBILE: *Monthly Oral Ibandronate In LadiEs*; NS: no significativo; RR: riesgo relativo; VERT MN: *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study group Multi National*; VERT NA: *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study group North America*.

Respecto a la ONM, en pacientes tratados con antirresortivos por OP la incidencia es muy baja, alrededor de 0,4 casos por 10.000 pacientes y año de exposición al fármaco, aunque parece incrementarse ligeramente a partir del cuarto año de tratamiento^{47,48}, mientras que la incidencia es hasta 100 veces más alta en pacientes con cáncer tratados con BF iv. En una revisión realizada por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons se contemplan todos los escenarios y se dan las recomendaciones para los procedimientos dentales en los pacientes que reciben BF y es de gran utilidad para evitar intervenciones dentarias o retiradas de tratamientos innecesarias⁴⁹. En general, se recomienda que todo paciente que deba iniciar tratamiento con BF primero se revise la cavidad oral por un especialista y, en caso de precisarlo, se le realicen todas las intervenciones necesarias previamente al inicio de BF.

Las fracturas atípicas se producen en el fémur y tienen unas características determinadas, con línea de fractura transversal que empieza en la cortical engrosada, no conminuta, por debajo del trocánter menor⁵⁰. Se han relacionado con la toma de BF con un riesgo absoluto de entre 5 y 100 por 100.000 pacientes/año, con un incremento de incidencia a partir de los 5-7 años de tratamiento con BF.

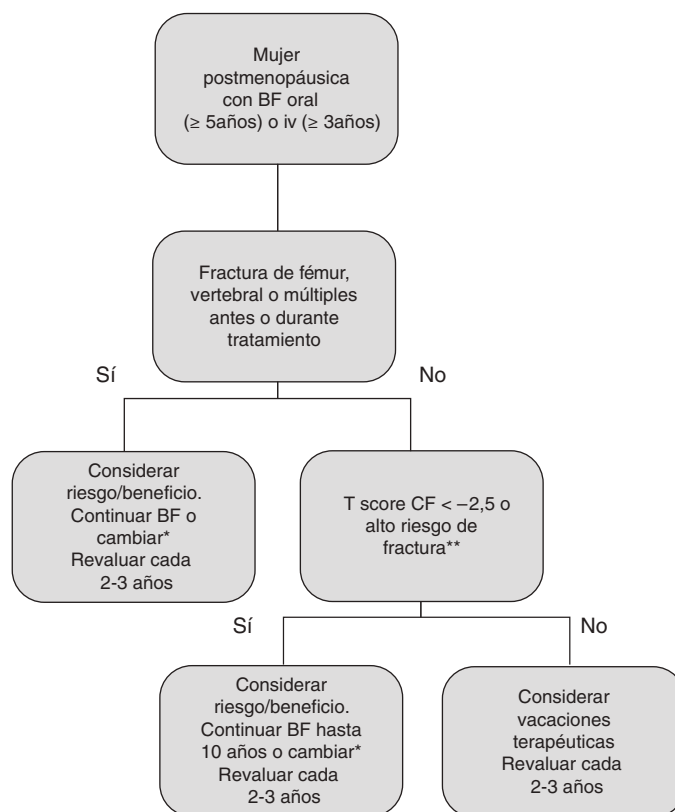
La descripción de estas alertas se ha visto claramente relacionada con un descenso considerable en el uso de BF en los últimos años, de tal forma que en pacientes que ingresan con una FC el uso de BF se ha reducido del 20% en 2007 al 8% en 2013⁵¹.

Desde un punto de vista práctico, este efecto adverso, que se ha relacionado con la toma de BF junto a otros factores como la toma de glucocorticoides o con diabetes mellitus, ha hecho que se recomiende limitar el tiempo de tratamiento con BF a 3 (para ZLN) o 5 años (para ALN o RS) si no hay fractura prevalente y si se presenta un riesgo bajo-moderado de fractura, y hasta 10 años si hay alto riesgo de nuevas fracturas.

Denosumab, aspectos prácticos y efectos adversos

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL, que bloquea la maduración del osteoclasto. Ha demostrado reducción de nuevas FV, FNV y FC (tabla 4).

Se administra de forma subcutánea cada 6 meses y, a diferencia de los BF, su acción no perdura en la matriz ósea. Es importante conocer este fenómeno de reversibilidad porque se han descrito pérdida de DMO y fracturas múltiples vertebrales cuando se interrumpe el tratamiento. No existe aún demasiada experiencia de cómo realizar un sellado de la ganancia de masa



BF = bisfosfonato, CF = cuello fémur, iv = intravenoso

*El efecto del cambio no ha sido evaluado, **Edad avanzada (> 70-75 años), otros FR principales o FRAX alto riesgo

Figura 2. Recomendaciones sobre la duración y seguimiento de las pacientes tratadas con bisfosfonatos. Fuente: Adaptada de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

ósea para evitar este fenómeno de rebote. Se ha propuesto la utilización de BF a dosis bajas, o incluso una sola administración de ZLN iv.

Existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal hasta con un FGe de 15 ml/min y no precisa de ajuste de dosis con filtrados por debajo de 90 ml/min. A diferencia de los BF, la adherencia con Dmab es más elevada⁵².

En cuanto a efectos adversos del fármaco, Dmab se considera bien tolerado y seguro a largo plazo⁵³. En el estudio de referencia se han descrito incremento de molestias gastrointestinales, diverticulitis, infecciones urinarias y dolores musculoesqueléticos de forma leve y tan solo la celulitis se registró como grave en un 0,3% de los casos¹⁴.

Un aspecto que considerar es la hipocalcemia que se puede producir tras su administración, por lo que estaría contraindicado en pacientes con concentraciones de calcio en sangre bajas, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal con FGe < 30 ml/min. Es importante asegurar unos niveles de 25-OH Vit D adecuados y una buena ingesta de calcio.

También se han descrito casos de ONM en pacientes con OP tratados con Dmab, pero con una incidencia de 5,2 casos por cada 10.000 pacientes/año⁵⁴. En general, los clínicos tienen que considerar que los pacientes con OP reciben dosis de BF y Dmab mucho menores que los pacientes con cáncer y que la incidencia de ONM es estimada en 0,001-0,01%⁵⁵.

También se han descrito casos de fracturas atípicas en pacientes tratados con Dmab, si bien se trata de un efecto adverso poco prevalente.

Teriparatide, aspectos prácticos y efectos adversos

Actualmente el único fármaco comercializado con acción formadora de hueso es el teriparatide. Ha demostrado reducción de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales (tabla 4).

Se administra de forma subcutánea (20 µg diariamente durante 2 años). Tras este periodo de tiempo el tratamiento debe ser continuado por un antirresortivo. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget y en pacientes que han recibido radioterapia en cualquier punto del esqueleto. En general, es bien tolerado y los efectos adversos más frecuentes son mareos, vértigo y calambres en extremidades inferiores, hiperuricemia, incremento de la excreción urinaria de calcio e hipercalcemia.

Desde el punto de vista práctico, se ha de insistir en su adherencia para evitar que un tratamiento con un alto precio no consiga el objetivo adecuado de incremento de masa ósea y también para evitar tratamientos cortos, que no justificarían el gasto económico.

Monitorización y duración del tratamiento

La monitorización del tratamiento es una cuestión también debatida, según la procedencia de las guías utilizadas. En los EE. UU. la densitometría tiene un coste económico que muchas aseguradoras no cubren y, por ello, en la reciente guía americana la recomendación es no realizar una densitometría hasta finalizar los 5 años de tratamiento con BF⁷. En nuestro entorno, la

monitorización cada 2 años mediante densitometría con el mismo aparato sería lo adecuado⁶.

En cualquier caso, lo importante es considerar que no se esté produciendo un fracaso terapéutico, que se definiría por la aparición de 2 fracturas sucesivas con el mismo fármaco, o bien por el desarrollo de una nueva fractura junto a: a) disminución de la DMO por encima del mínimo cambio significativo o b) descenso de los marcadores de remodelado óseo inferior al mínimo cambio significativo (o permanencia de sus niveles por encima de valores premenopáusicos)⁵⁶.

Los marcadores de remodelado óseo permiten asegurar la acción del fármaco y su adherencia. La International Osteoporosis Foundation y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine han recomendado el uso del PINP como marcador de formación y del s-CTX como marcador de resorción en los estudios clínicos. De esta forma, un antirresortivo debe disminuir s-CTX, mientras que un formador debe aumentar PINP para asegurar que el fármaco está siendo efectivo y para comprobar la adherencia del paciente a la medicación.

Desde la aparición de las fracturas atípicas y la ONM y los resultados de los estudios de extensión con ALN (FLEX a los 10 años), RS (a los 4 años) y ZLN (HORIZON a los 9 años), con limitados resultados en la reducción del riesgo de fracturas en comparación con placebo, se ha planteado limitar la duración del tratamiento. Los BF se mantienen en la matriz ósea tras su retirada y siguen ejerciendo su acción durante un tiempo. Esta acción estaría más justificada en el caso de las fracturas atípicas, que parecen más relacionadas con el tiempo de tratamiento con BF.

Recientemente algunas sociedades científicas han analizado y establecido un algoritmo para orientar a los clínicos en la duración del tratamiento y establecer unas «vacaciones terapéuticas» en los pacientes tratados con BF de forma razonada y desde un consenso de expertos^{57,58} (fig. 2). Se recomienda reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con un BF en aquellos pacientes que hayan realizado 5 años con ALN y RS o 3 años con ZLN (o aquellos que lleven más tiempo de tratamiento, pero no se haya evaluado la necesidad de continuar o interrumpir el tratamiento previamente). En aquellos con fracturas durante el tratamiento o con fracturas prevalentes y alto riesgo de fractura, se recomienda continuar el tratamiento hasta completar 10 años. En el resto se puede considerar realizar unas vacaciones terapéuticas.

En caso de decidir suspender el tratamiento con BF, es necesario reevaluar la situación clínica y la DMO del paciente a los 2-3 años, puesto que la acción residual de los BF es diferente. Así, para ALN se establece en 2-3 años, 1-2 años para RS e ibandronato y 3 años para ZLN iv.

Dmab no tiene acción residual y, por ello, la duración del tratamiento no está aún establecida. Si se retira, se produce una pérdida de masa ósea de forma rápida⁵⁹, por lo que en este caso no debe plantearse de momento la retirada del fármaco sin la sustitución por otro antirresortivo o formador⁶⁰.

Conclusiones

El mensaje más importante de esta revisión del tratamiento de la OP sería: a) centrar los esfuerzos terapéuticos en la prevención secundaria, en pacientes que ya hayan tenido una fractura por fragilidad; b) valorar al paciente en su conjunto: capacidad cognitiva, actividad física, situación social, calidad y esperanza de vida según comorbilidades, para decidir tratamiento, forma de administración y duración; c) la prevención primaria sigue siendo importante para aquellas mujeres o varones con factores de riesgo para OP y fracturas; d) la prevención de fracturas en situaciones de riesgo o con enfermedades y tratamientos osteopenizantes se ha de evaluar de forma sistemática en todos los casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Albright F. Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1947;27:861-82.
2. Riggs BL, Jowsey J, Kelly PJ, Jones JD, Maher FT. Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis. *J Clin Invest.* 1969;48:1065-72.
3. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1675-84.
4. Bolland MJ, Grey A. Ten years too long: Strontium ranelate, cardiac events, and the European Medicines Agency. *BMJ.* 2016;354, i5109.
5. Guanabens N. Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc).* 2003;121:625-30.
6. Gonzalez-Macias J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215:515-26.
7. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:818-39.
8. Mitchell PJ. Fracture liaison services: The UK experience. *Osteoporos Int.* 2011;22 Suppl 3:487-94.
9. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al., Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535-41.
10. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al., FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118-24.
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al., Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1344-52.
12. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al., Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
14. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al., Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637-45.
16. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
18. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
19. Hilgsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, Kanis JA, Ramaekers B, Reginster JY, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:205-24.
20. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. CD000227.
21. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: Evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1415-23.
22. Reid IR, Black DM, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Su G, Hue TF, et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:557-63.
23. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
24. Prieto-Alhambra D, Judge A, Arden NK, Cooper C, Lyles KW, Javaid MK. Fracture prevention in patients with cognitive impairment presenting with a hip fracture: Secondary analysis of data from the HORIZON Recurrent Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2014;25:77-83.

25. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1147–55.
26. Kanterewicz E, Yanez A, Perez-Pons A, Codony I, del Rio L, Diez-Perez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: Age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13:824–8.
27. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Cauley JA, Manson JE, Wactawski-Wende J, et al. Bone mineral density as a predictor of subsequent wrist fractures: Findings from the Women's Health Initiative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4315–24.
28. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, Hermosilla E, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2012;27:294–300.
29. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1185–94.
30. Kregge JH, Wan X, Lentle BC, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Fracture risk prediction: importance of age, BMD and spine fracture status. *Bonekey Rep*. 2013;2:404.
31. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1330–8.
32. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35:1029–37.
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, de Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:155–62.
34. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3104–12.
35. Martínez-Laguna D, Tebe C, Javadi MK, Nogues X, Arden NK, Cooper C, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: A population-based matched cohort study. *Osteoporos Int*. 2015;26:827–33.
36. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001;286:2815–22.
37. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50–99: Results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006;17:565–74.
38. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, de Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:989–95.
39. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, de Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46.
40. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017;7:1–12.
41. Tremolieres FA, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;95:65–71.
42. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: A position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*. 2017.
43. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521–37.
44. Diez-Perez A. Bisphosphonates. *Maturitas*. 2002;43 Suppl 1:S19–26.
45. Rhee CW, Lee J, Oh S, Choi NK, Park BJ. Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:247–54.
46. Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Ghosh J, et al. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: Evidence from a meta-analysis. *Chest*. 2013;144:1311–22.
47. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:243–53.
48. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab*. 2012;3s0:171–82.
49. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1938–56.
50. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1–23.
51. Kim SC, Kim DH, Mogun H, Eddings W, Polinski JM, Franklin JM, et al. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1536–40.
52. Reyes C, Tebe C, Martínez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: A retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28:2997–3004.
53. Compston J. Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:485–7.
54. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513–23.
55. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20:8–24.
56. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:2769–74.
57. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31:16–35.
58. Anagnostis P, Paschou SA, Mintzioti G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;101:23–30.
59. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:972–80.
60. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gubanens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.