

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ³, Malouf Sierra J⁴

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Las Palmas de Gran Canaria

2 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

3 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla (Sevilla)

4 Unidad de Metabolismo Mineral - Departamento de Medicina Interna - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - Universidad Autónoma de Barcelona - Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (Barcelona)

Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no?

La correspondencia sobre este documento especial debe remitirse a la redacción de la revista: secretaria@revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

Presentación

Introducimos un nuevo tipo de documento especial, en el que, desde la propia Revista, debatiremos un tema de actual controversia que permita a los lectores reflexionar y, sobre todo, participar con sus opiniones como Cartas al Director.

En esta ocasión tratamos el tema de las vacaciones terapéuticas utilizando un caso clínico. Dos opiniones razonadas, a favor y en contra, se expondrán a continuación, con el único objetivo de suscitar la polémica y estimular la intervención de los lectores en el debate.

Caso clínico

Paciente mujer de 63 años en la actualidad, que acude a consulta por primera vez en julio de 2004 con 53 años. Fue remitida por su médico de cabecera por presentar un cuadro de dolor de espalda de varios meses de evolución. En esta primera visita, se le solicitó una radiografía lateral de columna dorso-lumbar (Figura 1) que mostró la existencia de una fractura vertebral lumbar.

Como antecedentes personales, la paciente tuvo una menopausia precoz a los 35 años, sin que existiera ninguna enfermedad que lo justificase, para la que se le indicó tratamiento hormonal sustitutivo durante 5 años. Asimismo fue diagnosticada de hipercolesterolemia, para la cual seguía dieta y tomaba simvastatina de forma irregular. No refiere consumo de tabaco, ni de alcohol, es sedentaria y no tiene otros antecedentes de inte-

rés. No toma ninguna otra medicación, además de la estatina antes mencionada.

La analítica realizada en la primera visita fue completamente normal. Los datos relacionados con el metabolismo mineral óseo se muestran en la tabla 1. Los niveles de vitamina D, medidos como 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC), fueron de 22 ng/mL. La valoración del riesgo a 10 años tanto por la escala FRAX[®] como la Qfracture[®] se muestra en la tabla 2.

Los valores de la densitometría se muestran en la tabla 3 y la evolución de la misma en las figuras 2 y 3.

A la paciente se le indicó como tratamiento medidas generales que incluían caminar a diario una hora, aumentar la ingesta de productos lácteos desnatados, un suplemento de calcio y vitamina D, y alendronato con vitamina D semanal. Fue valorada por el Servicio de Rehabilitación, donde le indicaron tratamiento fisioterapéutico durante 2 meses, mejorando del dolor de espalda. Ha continuado con el tratamiento indicado durante 10 años, que tolera bien, sin efectos secundarios, reconociendo algún olvido puntual del suplemento de calcio y vitamina D. No ha tenido caídas ni fracturas desde entonces.

En la última visita, que se produjo en febrero de 2014, tras 10 años de tratamiento, trae informe de su médico de cabecera que nos solicita nuestra opinión sobre la posibilidad de suspender el tratamiento y dar a la paciente vacaciones terapéuticas.

Opiniones razonadas

A) Razones para mantener el tratamiento en esta paciente (NO a las vacaciones terapéuticas)

Manuel Sosa Henríquez y M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Nuestro principal objetivo al instaurar un tratamiento para la osteoporosis es evitar la aparición de la fractura por fragilidad¹, que es la complicación clínica de esta enfermedad, ya sea la primera fractura cuando aún no se ha presentado o, si ya existiera, las sucesivas.

Igualmente importante son las consecuencias de las fracturas, es decir, la aparición de dolor y el empeoramiento de la calidad de vida, de manera que, con el tratamiento, también pretendemos evitar o disminuir ese dolor o y mejorar la calidad de vida de los pacientes².

Las razones puramente clínicas (esto es, dejando a un lado las económicas o personales del paciente) para suspender un determinado tratamiento, para la osteoporosis o para cualquier otra enfermedad, son en nuestra opinión:

1. Por curación de la enfermedad. Así, suspendemos un antibiótico al resolver la infección, o un antiinflamatorio al producirse la curación del proceso inflamatorio. Este no es el caso de la osteoporosis, al tratarse de una enfermedad crónica, con alteraciones microestructurales profundas que no se curan.

2. Por pérdida de efectividad del fármaco utilizado. Volviendo al ejemplo anterior, algunos microorganismos pueden desarrollar resistencia a un antibiótico, el cual, siendo inicialmente útil, deja de serlo. Esto en el campo de la osteoporosis es bastante más complicado de definir, pues las fracturas, por una parte, tienen una etiopatogenia multifactorial y, por otra, los fármacos de que disponemos reducen el riesgo de fractura, pero no lo eliminan por completo. Para simplificar la respuesta, podemos asumir los criterios de "fracaso terapéutico" tal y como Díez Pérez y cols. indicaron³.

3. En algunos casos, se establece una limitación *a priori* al uso de un fármaco. Así, teriparatida puede utilizarse durante un máximo de 2 años, según la indicación recogida en su ficha técnica; o zoledronato, que, según se ha publicado recientemente, a partir de 5 años de su uso la reducción del riesgo de fractura es igual tanto si se administra como si se suspende⁴.

4. Otro motivo para suspender un fármaco es la aparición de efectos secundarios que superen los efectos beneficiosos de su uso contra la enfermedad para la que se prescribió. Así, en el tratamiento de la osteoporosis con SERMs, la aparición de fenómenos tromboembólicos obliga a su suspensión y sustitución por otro tipo de fármaco antiosteoporótico.

Siguiendo estas razones, y en el caso que nos ocupa, ¿hay algún motivo para suspender el tratamiento a esta paciente? Ésta ha mantenido el tratamiento durante 10 años, y aún siendo una paciente de alto riesgo, con una fractura vertebral previa, en todo ese tiempo no ha sufrido nuevas fracturas; por lo que el tratamiento hasta el

Figura 1. Radiografías lateral y anteroposterior de columna lumbar de la paciente. Las flechas señalan la fractura vertebral (L2)



momento ha sido un éxito y ha cumplido exactamente lo que esperábamos de él. Por otro lado, la paciente está asintomática, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son normales, y su densidad mineral ósea no ha dejado de aumentar desde que se inició la terapia.

En los últimos años, no obstante, y a partir de la descripción en la literatura de casos de osteonecrosis de maxilares (ONM) y fracturas atípicas femorales en pacientes en tratamiento con bifosfonatos^{5,6}, está tomando fuerza una corriente de opinión tendente a la suspensión del tratamiento sólo por el hecho de "llevar mucho tiempo con él", "porque no existen datos sobre seguridad a partir de un determinado número de años" o "por el riesgo de que aparezca una complicación del tipo de una osteonecrosis de maxilares o una fractura femoral atípica". A nuestro parecer, se trata de justificaciones sin mucho peso real. En cuanto al tiempo de tratamiento, ¿caso nos planteamos esta cuestión en el tratamiento de otras enfermedades crónicas, como la HTA o la diabetes? Una patología, mientras exista, debe ser tratada, y *a priori*, y sin presencia de complicaciones o efectos secundarios, el tratamiento será mantenido con el fármaco de elección si está siendo efectivo.

Por otro lado, los bifosfonatos son unos fármacos bastante seguros, cuyo único efecto adverso demostrado es la lesión en la mucosa esofágica, que se evita con las medidas posturales después de la administración oral. Es cierto que no existen datos fiables de seguridad durante un período de tiempo tan largo de tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, es difícil que los haya (no al menos en los términos de ensayo clínico con un número elevado de pacientes, aleatorizado, controlado y a

Tabla 1. Datos bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo. 25-HCC: 25-hidroxicolecalciferol. FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente. P1NP: Propéptido amino-terminal del procógeno 1. CTX: Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1. ND: no disponible

Parámetro	Rango de referencia	2004	2014	Cambio porcentual con respecto al valor basal
25-HCC (ng/mL)	30,0 - 80,0	22	51,8	57,5%
PTH (pg/mL)	15 - 88	54,2	29,9	-81,2%
Calcio (mg/dL)	8,5 - 10,5	8,9	9,3	4,3%
Fósforo (mg/dL)	2,5 - 4,9	3,2	3,2	0%
Osteocalcina (ng/mL)	11 - 43	8,6	13,45	55,8%
FATR (UI/L)	0,0 - 3,3	2,4	2,9	17,2%
P1NP (ng/mL)	Premenopáusicas: <30,1 Postmenopáusicas: <37,1 Hombres: <36,4	ND	22,54	ND
CTX (ng/mL)	0 - 0,5	0,4	0,15	-166,6%
Calcio corregido (mg/dL)	8,5 - 10,5	9	9,4	3,1%

doble ciego que asegure su fiabilidad), porque los ensayos clínicos en el campo de la osteoporosis se terminan a los 3 ó 5 años. Una vez conseguida la aprobación para su uso, el estudio concluye. Existen muy pocos estudios sobre seguimiento a largo plazo, y en éstos la pérdida del número de pacientes es tan elevada, que de entrada hace dudar acerca de que la población que permanece sea representativa del total que inició el estudio. Por tanto, una vez que el fármaco sale al mercado, es la experiencia clínica la que habla. Y, hasta el momento, si no existen efectos adversos y el fármaco sigue siendo efectivo, la experiencia clínica no dice nada en contra de continuar el tratamiento.

Los temidos efectos secundarios asociados al tratamiento a largo plazo con los bifosfonatos, y atribuidos a su potente efecto antirresortivo, como la osteonecrosis de los maxilares o las fracturas atípicas, no constituyen un problema real. La osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos es una complicación que aparece mayoritariamente en pacientes oncológicos tratados con dichos fármacos para sus metástasis óseas, quienes, además, han recibido otros tratamientos potentes (citostáticos), y en los que los bifosfonatos se han empleado a unas dosis muy superiores a las utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis⁵. Por otro lado, desconocemos cuál es la etiopatogenia exacta de la ONM, pero ya hoy en día se perfila una etiopatogenia multifactorial, donde entrarían factores rela-

Tabla 2. Estimación del riesgo de fractura a 10 años en la 1ª visita

Riesgo absoluto estimado	FRAX®	QFRACTURE®
Cualquier fractura (<i>Major</i>)	15	6
Fractura de cadera (<i>bip</i>)	2,7	2

cionados no sólo con el tratamiento recibido por el paciente (los bifosfonatos, sí, pero también los glucocorticoides), sino también la presencia de enfermedades concomitantes (como la diabetes *mellitus* o la artritis reumatoide), así como la concurrencia de una intervención dental (extracción, implantes, etc.), acompañado de un componente infeccioso⁷. Y aún así, si esto sólo no fuera bastante para no considerar la ONM como un problema real en el tratamiento de la OP con bifosfonatos, se sabe que hasta el 25% de los casos descritos de ONM no recibían bifosfonatos^{5,8}. En relación a los casos descritos en pacientes osteoporóticos tratados con bifosfonatos, los estudios de incidencia barajan cifras en torno al 1/100.000 pacientes/año e incluso menor de 1/100.000 pacientes/año⁹. En el estudio de referencia de zoledronato (HORIZON), que consideró la ONM como efecto adverso, sólo se constató la aparición de 2 casos, uno de los cuales ocurrió en el grupo placebo¹⁰. En una revisión sistemática en la que se evaluaba si los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, tanto I.V. como orales, tenían más

Tabla 3. Valores densitométricos a lo largo de los 10 años de evolución. DMO: densidad mineral ósea

Año	DMO L2-L4	T-score L2-L4	DMO cuello femoral	T-score cuello femoral	DMO cadera total	T-score cadera total
2004	0,655	-3,7	0,607	-2,1	0,778	-1,3
2005	0,717	-3,1	0,639	-1,8	0,845	-0,8
2006	0,734	-2,9	0,648	-1,8	0,850	-0,8
2007	0,765	-2,6	0,638	-1,8	0,843	-0,8
2008	0,744	-2,8	0,671	-1,5	0,852	-0,7
2010	0,744	-2,8	0,638	-1,8	0,825	-1,0
2011	0,757	-2,7	0,647	-1,8	0,844	-0,8
2012	0,777	-2,5	0,646	-1,8	0,870	-0,6
2014	0,776	-2,5	0,673	-1,5	0,884	-0,5

riesgo de sufrir ONM ante la realización de un implante dental que aquéllos que no estaban tratados con ellos, se concluyó que el tratamiento con bifosfonatos no era una contraindicación para realizar la intervención¹¹. Y cada vez más investigadores concluyen que la ONM es una complicación tan poco frecuente en los pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis, que su riesgo no justifica el cese del tratamiento a largo plazo, y más cuando se trata de un tratamiento que reduce eficazmente el riesgo de fractura, complicación cuya incidencia es incomparablemente superior a la de ONM, así como su morbilidad, mortalidad y coste socioeconómico.

Por otro lado, las fracturas atípicas femorales constituyen en la actualidad el principal argumento a favor de la supresión del tratamiento con bifosfonatos, ya que en varios estudios epidemiológicos se ha establecido una cierta asociación entre el riesgo de desarrollar una fractura atípica y el tiempo de utilización de los bifosfonatos¹². Sin embargo, también es cierto que igualmente se han descrito casos de este tipo de fracturas en pacientes que no tomaban bifosfonatos, y con otros fármacos antirresortivos como denosumab¹³, incluso otros no usados para la osteoporosis, como los inhibidores de la bomba de protones y los glucocorticoides. También se ha asociado a otras circunstancias patológicas, como la hipofosfatasa, el déficit de vitamina D y la artritis reumatoide¹⁴. En su conjunto, el riesgo de fractura atípica femoral es muy bajo. Un estudio realizado por Black y cols. en el que analizaban las fracturas de fémur ocurridas durante el desarrollo de 3 ensayos clínicos (FIT, FLEX y HORIZON, realizados con alendronato y zoledronato), obtuvieron que, en un total de 14.194 mujeres incluidas en el estudio, tuvieron lugar 283 fracturas de fémur, de las cuales sólo 12 eran atípicas¹⁵. Se ha estimado su inci-

dencia en 32 casos/millón de pacientes/año¹² o 1,78/100.000 pacientes/año¹⁶, y si bien estos mismos estudios encuentran un aumento de la incidencia con los años del tratamiento –un 10%/año¹⁵ y 113,1/100.000 pacientes/año¹⁶–, aún no es incidencia suficiente para que afecte a la relación riesgo/beneficio de estos fármacos. Con la evidencia de que disponemos en la actualidad, no se puede establecer una relación causal entre el tratamiento prolongado con bifosfonatos y la aparición de fracturas atípicas, siendo probable que estos fármacos jueguen un papel en el desarrollo de las mismas, pero no posible que ésta sea única condición para el desarrollo de estas fracturas¹⁷.

La última razón que justificaría la suspensión del tratamiento, es el hecho observado de que los bifosfonatos tienen un cierto efecto residual y que una vez suspendido se prolonga la reducción del riesgo de fractura sin el concurso del fármaco. El estudio de referencia sobre el alendronato, denominado estudio FIT, constató que al cabo de un seguimiento medio de 4,3 años, las pacientes que tomaban alendronato tenían un reducción del riesgo de fracturas vertebrales morfométricas del 47%, de las fracturas vertebrales clínicas del 55% y de cadera del 51%¹⁸.

Los investigadores de este estudio hicieron una prolongación del mismo durante otros 5 años, denominado estudio FLEX comparando la reducción del riesgo de fractura entre aquéllas que continuaron tomando alendronato y aquéllas que lo suspendieron. Se observó que cuando se suspendía el tratamiento existía un efecto residual en la reducción del riesgo de fractura no vertebral, pero en cambio aumentaba el riesgo de fractura vertebral, en comparación con aquéllas pacientes que continuaron tomando el fármaco, en las que la reducción del riesgo de fracturas vertebrales clínicas fue del 55%¹⁹.

Ni siquiera tomando el fármaco correctamente la paciente está protegida al 100%. O dicho de otro modo, el riesgo nunca se reduce al 0%; pero, además, existe un factor de riesgo muy importante e ineludible, que es la edad. En nuestra paciente, solo considerando el factor edad, ha aumentado su riesgo de fractura, porque tiene 10 años más. Si ahora le indicáramos unas "vacaciones terapéuticas" (un eufemismo de suspender el tratamiento) estaremos obviando este riesgo aumentado debido solamente al hecho de que es 10 años mayor. ¿Cuál es entonces el objetivo al iniciar un tratamiento para la osteoporosis? ¿Evitar que se produzca una fractura si es posible a lo largo de su vida, o retrasar su aparición a 10 años después?

En esta paciente el tratamiento para la osteoporosis ha sido efectivo hasta el momento; no ha habido efectos secundarios ni complicaciones de ningún tipo. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo están normales, no existe "sobresupresión" del remodelado óseo. La DMO va en aumento. Y tiene 10 años más. Solo por eso, el riesgo de nuevas fracturas es ahora incluso mayor. Si suspendemos el tratamiento (esto es, le damos vacaciones terapéuticas), por el simple hecho de que lleva ya 10 años con él, es posible que la protección conseguida descienda hasta tal punto de no contrarrestar el incremento del riesgo de fractura que se ha producido por ese mismo hecho, es decir, tener 10 años más.

Nuestra opinión es que, por tanto, que es esta paciente no es necesario ni considerable suspender el tratamiento.

B) Razones para realizar vacaciones terapéuticas en esta paciente (SÍ a las vacaciones terapéuticas)

Jorge Malouf Sierra

Como se ha expuesto con anterioridad, el objetivo de cualquier tratamiento en la osteoporosis es el de reducir el riesgo de fractura por fragilidad. Este tipo de fracturas aparecen cuando la resistencia del hueso no es capaz de mantener la integridad del tejido óseo y las fuerzas biomecánicas más inocuas provocan que la estructura ósea de derrumbe.

Las guías de valoración y tratamiento de las fracturas por fragilidad de la NICE²⁰ sugieren que la valoración del riesgo de fractura debe hacerse en mujeres por debajo de los 65 años, únicamente si presenta más factores de riesgo asociado, entre los que podemos encontrar:

- Fractura por fragilidad previa.
- Uso actual de glucocorticoides.
- Historia de fracturas.
- Historia familiar de fractura de fémur.
- Causas de osteoporosis secundarias.
- Bajo índice de masa corporal (menor de 18,5 kg/m²).
- Hábito tabáquico.
- Consumo de más de 14 unidades de alcohol por semana.

En el caso de nuestra paciente, podría considerarse adecuado la valoración del riesgo de fractu-

Figura 2. Evolución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar

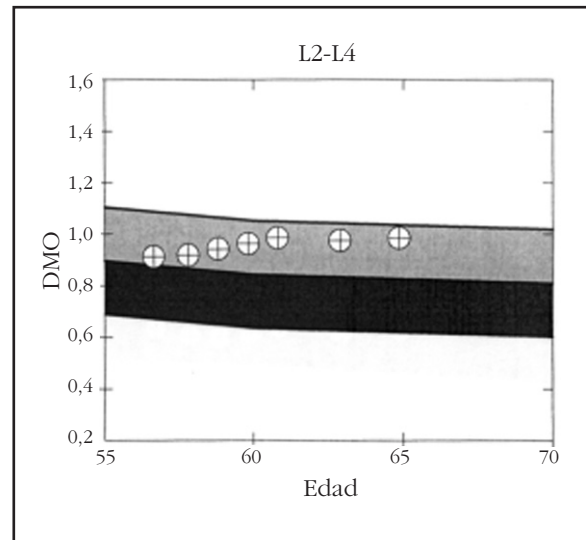
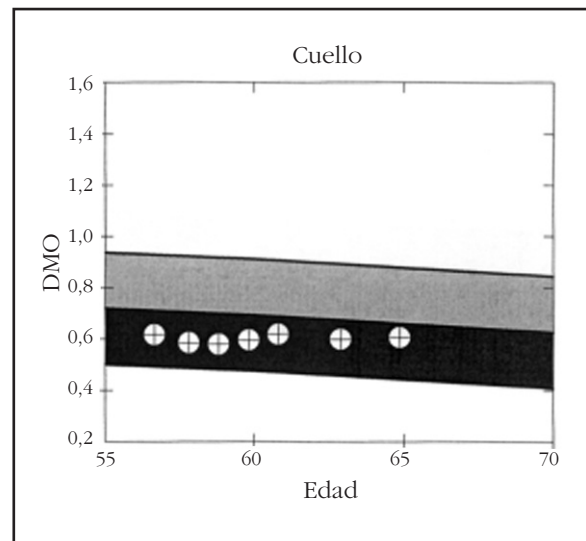


Figura 3. Evolución de la densidad mineral ósea en el cuello femoral



ra por medio de DXA dado que presentaba una fractura vertebral. Sin embargo, la paciente presenta solamente una fractura vertebral. Ismail et al., describieron en 2001 que las fracturas vertebrales eran un factor predictor de fracturas vertebrales subsecuentes, así como de fracturas de cadera y de fracturas no vertebrales. No obstante, el aumento de riesgo era importante a partir de 2 ó más fracturas vertebrales²¹.

Asimismo, en la Historia Clínica no consta si esta fractura tuvo alguna relación con algún trauma y el grado de fractura que presenta. Está descrito que el número y la severidad de la fractura(s) aumenta el riesgo de fractura²², independientemente de la DMO de la paciente. Aún así, la BMD que mayor predice el riesgo de fractura es la DMO del cuello del fémur.

Volviendo al caso clínico, la paciente durante los 10 años de seguimientos y densitometrías periódicas, nunca ha tenido una DMO del cuello del fémur compatible con osteoporosis, siendo la T-score más baja del cuello del fémur de -2,1 al inicio de su trayectoria por esta patología.

Como también se menciona anteriormente, uno de los factores de riesgo más importantes para las fracturas es la edad. Al inicio del tratamiento, cuando la paciente tenía 53 años, el riesgo de fractura era demasiado bajo y aunque la DMO de la columna lumbar fuera baja, no existía un riesgo demasiado alto de fractura, tanto vertebral como de cadera.

Los bifosfonatos son antirresortivos que tienen una gran afinidad por el tejido óseo. Los pacientes que reciben un bifosfonato por largos períodos de tiempo, mantendrán el bifosfonato unido al hueso durante mucho tiempo. Esto ha hecho que, en los últimos años, hayan aparecido efectos adversos que se observan usualmente después de un tiempo de tratamiento. Estos efectos adversos son la fractura atípica de la cadera y la osteonecrosis de la mandíbula asociada a bifosfonatos (ONM). Este último efecto adverso, fue descrito por primera vez por Marx en 2003²³ y, hasta ahora, aunque se sabe que existe una relación entre el uso prolongado de bifosfonatos y la patología, no está clara la fuerza de esta relación. Se sabe que existen varios factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer una ONM como la duración del tratamiento, factores genéticos y factores demográficos como la edad, entre otros²⁴.

La paciente del caso clínico es una paciente mayor de 60 años de edad que ha estado recibiendo bifosfonatos orales durante 10 años, lo cual aumenta el riesgo de aparición de una ONM. Por el contrario, el largo período de tratamiento de la paciente con bifosfonatos también ofrece algunas ventajas, como que los bifosfonatos seguirán liberándose del hueso por un largo período de tiempo, disminuyendo el riesgo de fractura a pesar de que la paciente no continúe con el tratamiento. A esta estrategia se le conoce como vacaciones terapéuticas²⁵.

El estudio controlado con placebo más largo que existe fue con risedronato, y sus resultados de efectividad y seguridad son a 5 años de tratamiento. Este ensayo valoraba la disminución del riesgo de fractura y demostró un efecto adicional durante los últimos años de tratamiento. Durante los siguientes uno o dos años, los marcadores de remodelado óseo cambiaron poco. Aunque no existe un ensayo clínico que demuestre que el riesgo de fractura se mantiene bajo durante este período de tiempo de "vacaciones terapéuticas", sí se puede asumir que, si los marcadores de remodelado óseo no cambian, la paciente con un bajo riesgo de fractura podría estar protegida durante este tiempo y no necesitaría continuar tomando el bifosfonato²⁶. Igualmente, Black et al., demostraron que continuar con el tratamiento de ácido zoledrónico de 6 a 9 años, no aporta ningún beneficio en lo que respecta a la disminución del riesgo de fractura⁴.

Finalmente, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ha publicado un documento en el cual recomienda que después de 5 años de tratamiento con bifosfonatos orales, todos los pacientes sean evaluados con el fin de valorar el riesgo de fractura de ese paciente en particular, y así decidir si continuar con el bifosfonato (en caso de que el riesgo sea elevado) o suspender el tratamiento. Además, recomiendan que en aquellos pacientes con una T-score por encima de -2,5 en el cuello del fémur se considere suspender el tratamiento temporalmente (vacaciones terapéuticas)²⁷.

De esta manera, en el caso de esta paciente, los únicos factores de riesgo de fractura que persisten son la edad y el antecedente de fractura vertebral. Durante los 10 años de tratamiento la DMO de la paciente ha evolucionado satisfactoriamente, siendo actualmente límite en la columna vertebral (T-score: -2,5) y de osteopenia (T-score: -1,5) en el cuello femoral. Estos datos sugieren que la paciente no debería continuar con el tratamiento con bifosfonatos orales y debería realizar unas vacaciones terapéuticas. Posteriormente, se le debería valorar el riesgo de fractura anualmente, investigando específicamente la DMO, los cambios de los marcadores de remodelado óseo y prestando principal atención a la progresión de la fractura vertebral preexistente o la producción de nuevas fracturas vertebrales, en cuyo caso debería volver a valorarse iniciar un tratamiento, ya sea antirresortivo u osteoformador.

Bibliografía

1. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014.
2. Sosa M, Gómez-Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Rev Osteoporosis Metab Miner 2010;2:3-7.
3. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. Osteoporosis Int 2008;19:1511-6.
4. Black DM, Reid I, Cauley J, Boonen S, Cosman F, Leung P. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2013;28(Suppl1):disponible en: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=683518f683518-681743-683494b-b683218-624360a683507d683568>.
5. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada-Romero MJ, Bagán-Sebastián JV, Díaz-Curiel M, Díez-Pérez A, Jódar-Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. Rev Osteoporosis Metab Miner 2009;1:41-52.
6. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. Bone 2012;50:1196-200.
7. Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. Rev Osteoporosis Metab Miner 2011;3:5-6.
8. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? Bone 2009;44:4-10.
9. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. J

- Bone Miner Res 2007;22:1479-91.
10. 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.
 11. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar SK, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: A systematic review. *J Oral Implantol* 2012 Apr 16. [Epub ahead of print].
 12. Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012;172:930-6.
 13. Khaw KS, Yong TY. Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab. *J Bone Miner Metab* 2014 Jul 5. [Epub ahead of print].
 14. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
 15. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
 16. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012;27:2544-50.
 17. Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2011;55:392-404.
 18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 19. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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;296:2927-38.
 20. National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug.
 21. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90.
 22. Löfman O, Hallberg I, Berglund K, Wahlström O, Kartous L, Rosenqvist AM, et al. Women with low-energy fracture should be investigated for osteoporosis. *Acta Orthop* 2007;78:813-21.
 23. Popovic KS, Kocar M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol* 2010;44:215-9.
 24. Kumar V, Shahi AK. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. *Dent Res J (Isfahan)* 2014r;11:147-53.
 25. Compston JE, Bilezikian JP. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it. *J Bone Miner Res* 2012;27:240-2.
 26. Miller PD. Efficacy and safety of long-term bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2253-8.
 27. González Macías J, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Díez Pérez A. Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. SEIOMM. Madrid, 2013. Disponible en: www.seiommm.org.