



Revisión

Aminobisfosfonatos: reconsideración a los 25 años de su aprobación para el tratamiento de la osteoporosis

Jesús González Macías^{a,*} y José Manuel Olmos Martínez^{a,b}

^a Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2022

Aceptado el 21 de abril de 2022

On-line el 21 de junio de 2022

Keywords:

Aminobisfosfonatos
Alendronate
Risedronate
Ibandronate
Zoledronate

Palabras clave:

Aminobisfosfonatos
Alendronato
Risedronato
Ibandronato
Zoledronato

ABSTRACT

Aminobisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis. They have a high affinity for hydroxyapatite, binding primarily to resorbing surfaces, but also to forming surfaces and to some extent to resting surfaces. They inhibit osteoclasts, thereby decreasing remodelling units. Consequently, they increase bone mass and reduce stress risers. This decreases the risk of fractures. If this decrease is sufficient, they can be temporarily withdrawn (*drug holidays*), which prevents serious complications (atypical femoral fracture). They probably reduce mortality. Virtually all patients with osteoporosis can benefit from them at some point in the course of their disease (at the beginning of treatment or after the administration of anabolics, selective estrogen receptor modulators or denosumab). If well tolerated orally, alendronate and risedronate are preferable. Otherwise, zoledronate is preferred. Their efficacy vs. cost-safety-convenience ratio makes aminobisphosphonates reference drugs in the field of osteoporosis.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Aminobisfosfonatos: Reconsideration 25 years after their approval for the treatment of osteoporosis

RESUMEN

Los aminobisfosfonatos se utilizan ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis. Tienen gran afinidad por la hidroxiapatita, uniéndose fundamentalmente a las superficies en resorción, pero también a las superficies en formación y, en cierta medida, a las superficies en reposo. Inhiben a los osteoclastos, con lo que disminuyen las unidades de remodelación. En consecuencia, aumentan la masa ósea y reducen los concentradores de tensión. Ello disminuye el riesgo de fracturas. Si esta disminución es suficiente, pueden retirarse transitoriamente (*vacaciones terapéuticas*), lo que previene complicaciones graves (fractura atípica de fémur). Probablemente disminuyen la mortalidad. Pueden beneficiarse de ellos prácticamente todos los enfermos con osteoporosis en algún momento de su evolución (al comienzo del tratamiento o tras la administración de anabólicos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos o denosumab). Con buena tolerancia oral son preferibles el alendronato y el risedronato. En caso contrario, lo es el zoledronato. Su relación eficacia frente a coste-seguridad-comodidad los convierte en fármacos de referencia en el campo de la osteoporosis.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mecanismo de acción

Afinidad por la hidroxiapatita y efecto sobre las células óseas

Los aminobisfosfonatos (N-BP) son bisfosfonatos (BP) en los que uno de los radicales unidos al carbono (el habitualmente denominado R2) contiene un átomo de nitrógeno. Este radical puede

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mirgmj47@gmail.com (J. González Macías).

consistir en una cadena hidrocarbonada lineal (BP alquílicos: alendronato, pamidronato, ibandronato) o contener un anillo con un átomo de nitrógeno (BP heterocíclicos: risedronato, zoledronato). La naturaleza de R2 determina la capacidad del BP para disminuir la actividad osteoclástica. Este efecto se debe fundamentalmente a la inhibición de la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa (FPPS), y con ello de la prenilación de las enzimas denominadas «pequeñas GTPasas», implicadas en la organización del citoesqueleto y la formación del «borde rugoso»^{1,2}. La inhibición de la FPPS da lugar además a la acumulación de un metabolito, el Apppl, inductor de apoptosis, aunque esta no sea un mecanismo esencial en el efecto de los N-BP.

Los distintos BP inhiben la FPPS con diferente intensidad: zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato³. Este orden es distinto al de su afinidad por la hidroxiapatita: zoledronato > alendronato > ibandronato > risedronato⁴. En cualquier caso, estudios sobre su capacidad antirresortiva en el animal de experimentación señalan el siguiente orden: zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato⁵. En la práctica clínica, sin embargo, el alendronato disminuye los marcadores de recambio óseo (MRO) y aumentan la densidad mineral ósea (DMO) más que el risedronato^{6,7} debido a que la cantidad por comprimido es mayor en el caso del alendronato.

Aproximadamente la mitad de la dosis de BP que accede al interior del organismo se fija al hueso y la otra mitad se elimina por el riñón. El BP que se fija al hueso lo hace preferentemente en las superficies en resorción, es decir, superficies en las que ya se ha producido una actuación inicial de los osteoclastos, que debería verse seguida posteriormente por la de otros. Sin embargo, estos ya no podrán desarrollar su efecto, porque el BP allí depositado pasará a su interior, anulándolo funcionalmente. Después será liberado al medio, pudiendo volver a unirse a una superficie en resorción. Más tarde, estas superficies en resorción que contienen el fármaco son cubiertas por hueso nuevo. En el frente de mineralización del mismo también se fija BP. El BP puede, además, unirse en cierta proporción a las superficies quiescentes (sobre todo el zoledronato)² y penetrar en el sistema canalicular osteocitario⁸. Permanecerá en todas estas localizaciones hasta que en ellas se inicie un nuevo ciclo de remodelación². De esta forma, el BP se irá eliminando lentamente, a lo largo de años. La unión de los BP a la hidroxiapatita es reversible, liberándose más fácilmente los de menor afinidad.

Se ha demostrado también la actuación de los BP sobre los osteocitos (inhibiendo su apoptosis⁹) e incluso sobre los osteoblastos (en el subperiostio y en las unidades de remodelación [véase a continuación]), pero estos aspectos no están bien establecidos¹⁰.

Efecto sobre el recambio óseo

El recambio óseo es el fenómeno por el cual el hueso está renovándose continuamente. Lo hace porque, en pequeños focos dispersos por el esqueleto, primero actúan los osteoclastos, destruyendo hueso, y a continuación los osteoblastos, formando hueso nuevo. Estos focos constituyen las unidades de remodelación (UR). Cuando en ellas se forma menos hueso del que se destruye, se dice que están en balance negativo. El principal mecanismo responsable del desarrollo de fracturas osteoporóticas es el aumento de recambio óseo (y, por tanto, del número de UR). Este aumento promueve 2 tipos de pérdida de hueso: reversible e irreversible. La irreversible es debida al balance negativo de las UR. La reversible se debe a que la apertura de nuevas UR conlleva la aparición de espacios carentes de hueso, que dejan de existir cuando la unidad se cierra. En el hueso trabecular, además, las UR debilitan el tejido óseo porque dan lugar a los «concentradores de tensión», puntos en que la trabécula está más adelgazada.

Los BP disminuyen las fracturas porque, al inhibir a los osteoclastos, frenan el recambio óseo, disminuyendo el número de UR².

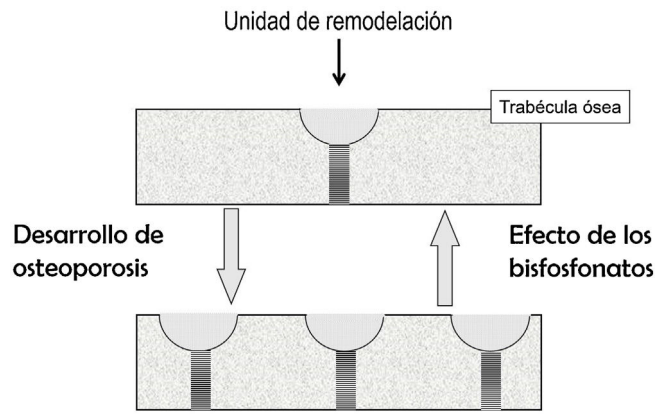


Figura 1. Desarrollo de osteoporosis: aumento de las unidades de remodelación y, por tanto, de los espacios de pérdida ósea reversible (representados por las semilunas) y de los concentradores de tensión (representados por las zonas rayadas). Efecto de los bisfosfonatos: fenómenos opuestos. No se representa el comportamiento del balance óseo.

Tabla 1
Aumento de densidad mineral ósea por los aminobisfosfonatos respecto a placebo a los 3 años de su administración

	Columna lumbar, %	Cuello femoral, %	Cadera total, %
<i>Alendronato</i>			
Ensayos fase III ^{13 a}	8,8	5,9	-
FIT 1 ^{14 b}	6,2	4,1	4,7
FIT 2 ^{15 c}	6,6	4,6	5,0
<i>Risedronato</i>			
VERT-NA ^{17 d}	6,5	2,8	-
VERT-MN ^{18 e}	5,9	3,1	-
HIP ^{19 f}	-	3,4	-
<i>Ibandronato</i>			
BONE ^{21 g}	2,2	3,4	4,1
<i>Zoledronato</i>			
HORIZON-PFT ^{24 h}	6,7	5,1	6,0
HORIZON-RFT ^{25 i}	-	4,3	6,4

Los números de los superíndices indican la cita bibliográfica; las letras, las dosis administradas.

BONE: Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe; FIT: Fracture Intervention Trial; HIP: Hip Intervention Program; HORIZON: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly; iv: vía intravenosa; MN: multinacional; NA: norteamericano; PFT: Pivotal Fracture Trial; RFT: Recurrent Fracture Trial; VERT: Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy; vo: vía oral.

- ^a 10 mg/d vo 3 años.
- ^b 5 mg/d vo 24 meses y 10 mg/d vo otros 12.
- ^c 5 mg/d vo 24 meses y 10 mg/d vo otros 24.
- ^d 5 mg/d vo 3 años.
- ^e 5 mg/d vo 3 años.
- ^f 5 mg/d vo 3 años.
- ^g 2,5 mg/d vo 3 años.
- ^h 5 mg/año iv 3 años.
- ⁱ 5 mg/año iv 3 años.

Ello supone una recuperación de la pérdida reversible de hueso, con el consiguiente aumento de masa ósea y disminución de los concentradores de tensión (fig. 1). La pérdida irreversible no puede ser corregida por los BP.

La recuperación de la pérdida ósea reversible se traduce en un aumento de la DMO medida por DXA de un 4-6% durante los primeros 12-18 meses. Después, continúa el aumento durante otros 3-5 años, con mucha menor intensidad. Este segundo aumento se debe a un incremento de la mineralización secundaria (al renovarse las osteonas más despacio, tienen más tiempo para mineralizarse) y no representa un incremento de la masa ósea, aunque pueda contribuir a reforzar la resistencia del hueso. En la tabla 1 se señalan los aumentos de la DMO descritos en los principales estudios de los

Tabla 2

Efecto de los aminobisfosfonatos sobre el P1NP y el CTX a los 6 meses de su administración

	P1NP, %	CTX, %
<i>Alendronato</i>		
Ensayos fase III	32,9	26,3
FIT 1	29,5	21,9
FIT 2	30,4	24,0
<i>Risedronato</i>		
VERT-NA	30,5	24,4
VERT-MN	31,2	24,9
HIP	34,0	23,9
<i>Ibandronato</i>		
BONE	30,0	23,9
<i>Zoledronato</i>		
HORIZON-PFT	34,2	41,2
HORIZON-RFT	28,7	23,0

BONE: Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe; CTX: telopéptido C del colágeno tipo 1; FIT: Fracture Intervention Trial; HIP: Hip Intervention Program; HORIZON: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly; MN: multinacional; NA: norteamericano; PFT: Pivotal Fracture Trial; P1NP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1; RFT: Recurrent Fracture Trial; VERT: Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy. Fuente: Eastell et al.¹².

N-BP a 3 años. Estudios realizados durante 10 años con alendronato¹¹ indican que, entre los 5 y los 10 años, la DMO continúa aumentando en la columna lentamente, mientras que en la cadera se estabiliza. El mecanismo responsable del aumento en la columna es desconocido, habiéndose planteado varias hipótesis² (mayor duración de la mineralización, retorno de la masa ósea a su nivel homeostático, cierto estímulo osteoformador¹⁰); no puede descartarse un componente de artefacto por artrosis vertebral. El mantenimiento en la cadera traduciría un balance óseo de 0 en las UR, tal vez en relación con una disminución en el recorrido de los osteoclastos, y menos probablemente con un posible efecto estimulador de los osteoblastos.

El aumento de la DMO que producen los BP depende en parte de su capacidad para disminuir el recambio y en parte del grado de recambio previo a su administración (cuanto mayor sea el número de UR activas, mayor será el número de estas que podrán ser cerradas). Esto último determina que el aumento de DMO en el hueso trabecular sea mayor que en el cortical, ya que en aquel el recambio es mayor. Este hecho, junto con el cierre de los concentradores de tensión, localizados en el hueso trabecular, hace que sea en este donde los BP presentan mayor eficacia antifractura. La disminución de los concentradores de tensión explica que las fracturas vertebrales disminuyan con aumentos discretos de DMO.

La disminución del recambio producida por los BP no es ilimitada². Tras el descenso inicial se estabiliza, lo que contradice la hipótesis formulada en su tiempo de que los BP podrían conducir a un hueso «congelado», incapaz de renovarse.

Los cambios en los MRO con los N-BP se describieron en sus principales ensayos clínicos (EC). No obstante, dada la poca homogeneidad existente entre ellos, y dado que algunos están en desuso, hemos considerado preferible recoger los datos publicados recientemente por Eastell et al.¹². Estos autores han tenido acceso a la determinación de telopéptido C del colágeno tipo 1 (CTX) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) en las muestras de los diversos ensayos, y han comunicado los cambios al sexto mes de tratamiento (en algunos casos en que los valores de CTX o P1NP no estuvieron disponibles, se calcularon indirectamente a partir de la fosfatasa alcalina). En la [tabla 2](#) se señalan los descensos respecto al grupo placebo con los N-BP.

La relación entre estos cambios y la disminución de fracturas lleva a los autores a concluir que dichos cambios explican una gran proporción del descenso de las fracturas vertebrales (> 50%), pero no de las no vertebrales ni de las de cadera. Ello es concordante con

la idea antes señalada del mayor efecto de los BP sobre las fracturas vertebrales.

Demostración del efecto antifractura de los bisfosfonatos y aprobación de su uso

Los BP orales presentan una absorción intestinal escasa (< 1%), que se ve interferida por los alimentos al unirse al Ca⁺⁺ y otros cationes presentes en ellos. Por ello deben administrarse en ayunas, esperando media hora (una en el caso del ibandronato) para la ingesta. Además, pueden producir irritación de la mucosa digestiva superior, por lo que tras su toma el paciente debe permanecer en posición erguida, para facilitar el tránsito a través del esófago.

Alendronato

Fue el primer BP aprobado para el tratamiento de la osteoporosis (1995). Administrado inicialmente con una pauta de 10 mg/día, se pasó después a otra de 70 mg/semana, lo que disminuye la probabilidad de molestias digestivas.

Aunque había mostrado su eficacia en un doble EC en que se comprobaba la disminución de las fracturas vertebrales¹³, Merck diseñó un segundo EC –el *Fracture Intervention Trial* (FIT)– para dejar perfiladas las características del fármaco. Estaba integrado por 2 subestudios (FIT 1 y FIT 2), publicados en 1996¹⁴ y 1998¹⁵. El primero de ellos se realizó en pacientes con fractura vertebral, y en ambos se exigía una DMO en cuello de fémur (CF) $\leq 0,68$ g/cm² (Hologic QDR-2000). Cuando se publicó el estudio NHANES III, se constató que esta DMO correspondía a un índice T de –1,6. Muchos pacientes, por tanto, no presentaban osteoporosis densitométrica. Ello creó confusión en la interpretación de los resultados. Finalmente, se publicaron los datos de las pacientes con fractura vertebral o T en CF $\leq -2,5$ del FIT 1 y el 2 en conjunto¹⁶, comprobándose una disminución significativa de las fracturas vertebrales radiográficas y clínicas, la fractura de cadera y las fracturas clínicas totales. Esta última fue ya significativa a los 12 meses. En la [tabla 3](#) se muestran los resultados. En 2012 la FDA aprobó una formulación efervescente de 70 mg.

Risedronato

Fue el segundo BP aprobado por la FDA (año 2000) para el tratamiento de la osteoporosis. Inicialmente se administró con una pauta de 5 mg/día. Más tarde se pasó a una pauta semanal de 35 mg, con menores molestias digestivas.

Procter & Gamble basó el desarrollo del fármaco en los estudios *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy* (VERT), uno norteamericano (VERT-NA)¹⁷ y otro multinacional (VERT-MN)¹⁸, publicados en 1999 y 2000, respectivamente. Se incluyeron mujeres con fracturas vertebrales e índice T < –2,0. Las dosis elegidas fueron las de 2,5 y 5 mg/día, aunque la primera se abandonó tras una fase inicial. Se eligieron dosis inferiores a las empleadas con el alendronato porque estudios preclínicos indicaban que el risedronato era más potente. Disminuyeron significativamente las fracturas vertebrales y no vertebrales ([tabla 3](#)). El descenso en la incidencia de fracturas vertebrales en ambos ensayos se apreció ya a los 12 meses.

Posteriormente, para valorar el efecto en la fractura de cadera se diseñó el estudio *Hip Intervention Program*¹⁹. Las dosis utilizadas fueron 2,5 o 5 mg/día. Razones de carácter económico llevaron a modificar el diseño inicial, elaborando otro en que se dividió a las pacientes en 2 grupos: uno de 70–79 años y otro de 80 o más años. La descripción de ambos es compleja, pero en esencia el primero se caracterizaba por presentar osteoporosis marcada y el segundo, determinados factores de riesgo de fractura de cadera. La incidencia de esta fractura disminuyó en el primer grupo, pero no en el segundo ([tabla 3](#)).

Tabla 3
Efecto de los aminobisfosfonatos sobre los distintos tipos de fracturas (RR o HR)

	Fracturas vertebrales morfométricas	Fracturas no vertebrales	Fracturas de cadera	Fracturas clínicas	Fracturas vertebrales clínicas	Fracturas de muñeca
Alendronato						
EC fase III ^{13 a}	0,52 (0,28-0,95)	0,79 (0,52-1,22)	-	-	-	-
FIT 1 ^{14 b}	0,53 (0,41-0,68)	0,80 (0,63-1,01)	0,49 (0,23-0,99)	0,72 (0,58-0,90)	0,52 (0,31-0,87)	-
FIT 2 ^{15 c}	0,56 (0,39-0,80)	0,88 (0,74-1,04)	0,79 (0,43-1,44)	0,86 (0,73-1,01)	-	1,19 (0,87-1,64)
FIT 1 + 2, T < -2,5 o fractura vertebral ^{16 d}	0,52 (0,42-0,66)	0,64 (0,51-0,80)	0,47 (0,26-0,79)	0,70 (0,59-0,82)	0,55 (0,36-0,82)	0,70 (0,49-0,98)
Risedronato						
VERT-NA ^{17 e}	0,59 (0,43-0,82)	0,60 (0,39-0,94)	-	-	-	-
VERT-MN ^{18 f}	0,51 (0,36-0,73)	0,67 (0,44-1,04)	-	-	-	-
HIP total ^{19 g}	-	0,8 (0,7-1,0)	0,7 (0,6-0,9)	-	-	-
70-79 a	-	-	0,6 (0,4-0,9)	-	-	-
≥ 80 a	-	-	0,8 (0,6-1,2)	-	-	-
Ibandronato						
BONE ^{21 h}						
Rama 2,5 mg/d	0,38 (0,25-0,59)	-	-	-	0,51 (p=0,01)	-
Rama intermitente	0,50 (0,34-0,74)	-	-	-	0,52 (p=0,01)	-
Zoledronato						
HORIZON PFT ^{24 i}	0,30 (0,24-0,38)	0,75 (0,64-0,87)	0,59 (0,42-0,83)	0,67 (0,58-0,77)	0,23 (0,14-0,37)	-
HORIZON RFT ^{24 j}	0,54 (0,32-0,92)	0,73 (0,55-0,98)	0,70 (0,41-1,19)	0,65 (0,50-0,84)	-	-

Los números de los superíndices indican la cita bibliográfica; las letras, las dosis administradas.

BONE: Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe; EC: ensayo clínico; FIT: Fracture Intervention Trial; HIP: Hip Intervention Program; HORIZON: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly; HR: hazard ratio; iv: vía intravenosa; MN: multinacional; NA: norteamericano; PFT: Pivotal Fracture Trial; RFT: Recurrent Fracture Trial; RR: riesgo relativo; VERT: Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy; vo: vía oral.

^a 10 mg/d vo 3 años.

^b 5 mg/d vo 24 meses y 10 mg/d vo otros 12.

^c 5 mg/d vo 24 meses y 10 mg/d vo otros 24.

^d 5 mg/d vo 24 meses y 10 mg/d vo otros 12 o 24.

^e 5 mg/d vo 3 años.

^f 5 mg/d vo 3 años.

^g 5 mg/d vo 3 años.

^h 2,5 mg/d vo 3 años.

ⁱ 5 mg/año iv 3 años.

^j 5 mg/año iv 3 años.

En 2007 la FDA aprobó una formulación de 75 mg diseñada para tomar un comprimido 2 días consecutivos una vez al mes, y en 2008 otra de 150 mg para tomar un comprimido mensual. Finalmente, en 2010 aprobó un preparado con una fórmula galénica especial («gastroresistente»), destinada a minimizar la interacción del risedronato con los alimentos y a facilitar su absorción. En este preparado se combinan en cada comprimido 35 mg de risedronato con 100 mg de EDTA (que quela el Ca⁺⁺ y otros cationes di o trivalentes de los alimentos y del contenido intestinal). Además, el comprimido presenta un recubrimiento entérico sensible al pH, que previene su desintegración en el estómago y retrasa su disolución hasta el intestino delgado. Aumenta su biodisponibilidad y permite que el fármaco sea administrado antes o después del desayuno²⁰.

Ibandronato

Se desarrolló con la idea de poder administrar un BP con intervalos prolongados entre dosis. La FDA había aprobado su administración oral diaria en 2003. En 2004 se publicó el estudio BONE²¹, patrocinado por Hoffmann-La Roche, en que se compararon pacientes tratadas con 2,5 mg/día; pacientes tratadas con 20 mg a días alternos hasta un total de 12 dosis, en ciclos de 3 meses; y pacientes asignadas a placebo. La incidencia de fracturas vertebrales –morfométricas y clínicas– se redujo significativamente en los 2 primeros grupos (tabla 3). Las fracturas no vertebrales no disminuyeron. Posteriormente, el estudio MOBILE²², con la DMO como medida de resultado, comprobó que 150 mg administrados una vez al mes por vía oral no solo no son inferiores, sino que son superiores a 2,5 mg/día, aprobando la FDA esta pauta en 2005. Más tarde, en

el estudio DIVA²³ se comparó la administración oral diaria con la intravenosa (2 mg/2 meses o 3 mg/3 meses), comprobando que esta era superior. La FDA aprobó el ibandronato intravenoso en 2006.

Zoledronato

Fue seleccionado para su desarrollo por Ciba-Geigy en 1987, en un momento en que la administración intravenosa suponía una novedad. Basó su desarrollo en los ensayos *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly* (HORIZON) *Pivotal Fracture Trial* (PFT) y *Recurrent Fracture Trial* (RFT). El primero²⁴ seleccionó enfermas con un índice T en CF ≤ -2,5, con o sin fracturas vertebrales, o un índice T ≤ -1,5 junto con al menos 2 fracturas vertebrales leves o una fractura vertebral moderada. Las pacientes se estratificaron en 2 grupos: en el 1 (para valoración de fractura vertebral) no podían recibir otra medicación antiosteoporótica, mientras que en el 2 (para valoración de fractura de cadera junto con el 1) podían recibir calcitonina, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva o tibolona. La administración de 5 mg iv anuales durante 3 años disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas, de cadera, no vertebrales, vertebrales clínicas y cualquier fractura clínica (tabla 3). Se observó un ligero aumento en la incidencia de fibrilación auricular. Este trabajo se publicó en 2007 y la FDA aprobó el uso de zoledronato ese mismo año.

El HORIZON RFT²⁵ fue realizado en pacientes con fractura de cadera. Se comprobó una reducción de las fracturas clínicas (significativa a los 12 meses), de las vertebrales clínicas y de las no vertebrales. Las de cadera no llegaron a reducirse significativamente (tabla 3). Un hallazgo inesperado fue una

disminución de la mortalidad del 28% en la rama que recibió zoledronato ($p = 0,01$).

Recientemente se ha realizado un EC²⁶ en mujeres osteopénicas de más de 65 años administrando 4 infusiones de 5 mg de zoledronato a intervalos de 18 meses. Disminuyeron significativamente las fracturas por fragilidad en su conjunto (*hazard ratio* [HR] 0,63), y además específicamente las sintomáticas, las vertebrales morfométricas y las no vertebrales. La mortalidad mostró tendencia a disminuir (HR 0,65; $p = 0,08$).

Estudios comparativos

No se han realizado ensayos clínicos *head-to-head* que comparen unos N-BP con otros. Se han efectuado, en cambio, varios metaanálisis en red, sin alcanzar resultados uniformes^{27–30}. Un estudio observacional publicado en 2007 concluyó que el risedronato disminuía el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales más que el alendronato³¹, pero otro realizado 2 años después con la misma metodología no pudo comprobarlo³². Dada la mayor biodisponibilidad del risedronato gastroresistente, merece señalarse que un reciente estudio retrospectivo en el mundo real que lo comparaba con otros BP orales ha encontrado que reduce más las fracturas osteoporóticas (17% en cualquier localización; 29% en la columna)³³.

Efectos adversos y beneficiosos

Efectos adversos

Los efectos adversos de los BP han sido ampliamente revisados en otras publicaciones. Aquí únicamente haremos algún comentario respecto a la fractura atípica de fémur (FAF) y la osteonecrosis de los maxilares (ONM), por haber influido en el desarrollo del concepto de «vacaciones terapéuticas».

Fractura atípica de fémur

Se han publicado numerosos trabajos sobre su asociación con los BP, con información no siempre coincidente. Creemos que en estos momentos deben tomarse como referencia los resultados del reciente trabajo de Black et al.³⁴ realizado en casi 200.000 mujeres. Se recogen en la [tabla 4](#).

No se conocen con exactitud los mecanismos determinantes de la FAF. Parecen relacionados con una interferencia de los BP en los procesos de reparación de fracturas de estrés. El uso de glucocorticoides y el arqueamiento del fémur son factores de riesgo.

Osteonecrosis de los maxilares

Es muy rara en pacientes tratados con BP orales por osteoporosis. Chiu et al.³⁵ han comunicado una incidencia acumulada que pasa del 0,04% el primer año de tratamiento al 2,14% a los 8 años. Habitualmente sigue a una manipulación dentoalveolar. En su patogenia se ha involucrado la inhibición de la remodelación ósea. Se valora también un posible efecto antiangiogénico de los BP³⁶, con alteración del trofismo de la mucosa bucal. Son factores predisponentes una mala higiene bucal y el uso de glucocorticoides. Se cree que la interrupción del tratamiento unos meses antes de la intervención dentaria carece de utilidad, pero hay quien la defiende por el teórico efecto del fármaco sobre la mucosa. Deben intentar evitarse los procedimientos quirúrgicos más invasivos.

Efectos beneficiosos

El más importante se refiere a la disminución de la mortalidad, aún no confirmada definitivamente, pero apoyada por numerosos trabajos. Parecen contribuir a ella una menor letalidad

por cáncer (mieloma, mama, colon), enfermedad cardiovascular y neumonía³⁷.

Relación de los BP con los fármacos anabólicos

Tratamiento secuencial

Osteoformadores tras los bisfosfonatos

La administración de BP antes de la teriparatida atenúa su efecto sobre el aumento de la DMO³⁸, particularmente en la cadera, donde puede disminuir ligeramente de forma transitoria. No obstante, el estudio VERO³⁹ indica que la atenuación no se traduce en una disminución del efecto antifractura. El estudio STRUCTURE señala que la administración previa de BP atenúa la eficacia del romosozumab para aumentar la DMO, pero no la bloquea⁴⁰. Puede concluirse que no debe desestimarse la administración de osteoformadores tras los BP cuando se considere procedente.

BP tras los osteoformadores

Tras la retirada de cualquier osteoformador debe administrarse un antirresortivo. La eficacia de los N-BP está ampliamente demostrada^{41–43}.

Combinaciones

Se ha estudiado el efecto de la combinación de BP con PTH sobre la DMO, pero no sobre las fracturas. La combinación puede plantearse desde el principio del tratamiento, o por adición de la teriparatida a un tratamiento con BP establecido previamente. En relación con la primera posibilidad, un primer trabajo⁴⁴ indicó que la combinación de teriparatida con alendronato no mejoraba los efectos de aquella. Sin embargo, otro posterior con zoledronato⁴⁵ concluyó que la combinación proporciona un resultado favorable, al menos los 6 primeros meses. Respecto a los estudios en que la teriparatida se añade a un tratamiento previo con BP, se han comunicado de nuevo resultados negativos⁴⁶ y positivos⁴⁷.

Podría concluirse que, en general, la asociación de BP y osteoformadores no está indicada, pero si en alguna situación concreta se considera potencialmente útil, no debe descartarse.

Utilidad e interés de las vacaciones terapéuticas

Poco después de ser introducidos los BP en el mercado se planteó la duda de si la duración de su efecto sería limitada, debiendo suspenderse tras unos años de administración. Dos estudios han abordado este problema. El primero es el estudio FLEX⁴⁸, extensión del FIT, en que mujeres que habían recibido alendronato durante 5 años fueron aleatorizadas a continuar con alendronato o pasar a placebo durante otros 5. El segundo es una extensión del HORIZON PFT⁴⁹, en que mujeres que habían recibido zoledronato durante 3 años fueron aleatorizadas a continuar con zoledronato o pasar a placebo otros 3. En ambos se comprueba que las pacientes que continúan con el fármaco desarrollan menos fracturas vertebrales (clínicas en el primer caso [riesgo relativo 0,45; 0,24–0,85], morfométricas en el segundo [*odds ratio* 0,51; 0,26–0,95]). Un análisis *post hoc* señaló también un efecto beneficioso en las fracturas no vertebrales⁵⁰.

En ambos estudios se observó que existe una subpoblación de pacientes en que a los 5 (alendronato) o 3 años (zoledronato) de tratamiento el BP puede suspenderse porque el enfermo se sitúa en una zona de bajo riesgo de fractura que el tratamiento no disminuye más. Una vez suspendido, la situación de bajo riesgo se mantiene un cierto tiempo, por seguir actuando el BP enterrado en el hueso. Más tarde, al irse este eliminando, el riesgo de fractura vuelve a aumentar, y el tratamiento debe reintroducirse. Al intervalo de tiempo sin tratamiento se le conoce como «vacaciones terapéuticas».

Tabla 4

Epidemiología de la fractura atípica de fémur. Comparación de las fracturas atípicas de fémur provocadas y las fracturas por fragilidad prevenidas durante la administración de bisfosfonatos

		Aumento de incidencia con el tiempo de administración			
Tiempo	Referencia (<0,25 a)	De 0,25 a < 3 a	De 3 a < 5 a	De 5 a < 8 a	≥ 8 a
HR ajustada	-	2,54 (0,79-8,4)	8,86 (2,79-28,20)	19,88 (6,32-62,49)	43,5 (13,70-138,15)
N.º absoluto FAF/10 ⁵ personas-año	0,07	0,56	2,54	6,06	13,30
		Disminución de la incidencia con el tiempo de administración			
Tiempo	Referencia (<0,25 a)	> 0,25-1,25 a	> 1,25-4 a	> 4 a	
HR ajustada	-	0,52 (0,37-0,72)	0,21 (0,13-0,34)	0,26 (0,14-0,48)	
N.º absoluto FAF/10 ⁵ personas-año	4,50	1,81	0,62	0,47	
Fracturas por fragilidad evitadas por FAF producida (población caucásica)					
		Tras 3 años	Tras 5 años		
Fracturas de cadera		75	36		
Fracturas clínicas		270	170		

FAF: fractura atípica de fémur.

Fuente: Black et al.³⁴.

La posibilidad de suspender el BP en ciertos pacientes sin que aumente la incidencia de fracturas supone una enorme ventaja, por el hecho ya comentado de que su administración prolongada favorece la aparición de FAF y ONM.

Los criterios para instaurar el régimen de vacaciones terapéuticas no se han definido con precisión, pero lógicamente deben derivarse de lo observado en el FLEX y la extensión del HORIZON. Podría decirse que hay 2 criterios indispensables y 2 aconsejables. De acuerdo con los primeros^{48,49}, no debe establecerse un régimen de vacaciones terapéuticas si el paciente tiene un índice T en cadera < -2,5 o si desarrolla una fractura durante el tratamiento. De acuerdo con los segundos, es prudente evitar las vacaciones si tiene más de 75 años o si presenta fracturas vertebrales o de cadera prevalentes (además, lógicamente, si presenta otros factores de riesgo como el tratamiento glucocorticoideo)^{51,52}.

El umbral de -2,5 T, pese a haber sido el primero que se identificó como discriminatorio entre quienes necesitaban continuar con el tratamiento y quienes no, ha sido ampliamente debatido, habiéndose propuesto que debería elevarse a -2,0 o -1,5. Las argumentaciones son de carácter especulativo, y fundamentalmente se basan en la idea de que entre el índice T y el riesgo de fractura existe una relación inversa. Frente a esta disquisición teórica se encuentra la evidencia aportada por el FLEX y la extensión del HORIZON de que con valores de dicho índice superiores a -2,5 el paciente ya no obtiene beneficio con el tratamiento (persistiendo, en cambio, el coste, la incomodidad y los efectos secundarios). A este respecto merece mencionarse el reciente trabajo de Black et al.⁵³, según el cual las fracturas vertebrales disminuyen con aumentos de DMO en cadera total del 1,4%, las no vertebrales con aumentos del 2,1% y las de cadera con aumentos del 3,2%, cifras que pueden contrastarse con las señaladas en la tabla 1 para los distintos N-BP.

La duración óptima de las vacaciones no está bien establecida. Debe variar en función del BP (con los de menor adherencia deben ser más cortas) y la evolución de la DMO y los MRO (aunque este último aspecto está mal precisado). Se ha señalado que podría ser de un año para el risedronato, de 2-3 para el alendronato y de 3-5 para el zoledronato.

En relación con las vacaciones terapéuticas cabe hacer un comentario más respecto al zoledronato. Tras la primera extensión del HORIZON-PFT se realizó una segunda de otros 3 años, durante los cuales unas enfermas siguieron siendo tratadas y otras no⁵⁴. No se observaron diferencias significativas en la DMO y los MRO entre los 2 grupos (la muestra era ya muy pequeña para valorar fracturas). Se dedujo que 9 años de tratamiento no son superiores a 6. De

ello podrían extraerse 2 conclusiones: a) las vacaciones serían virtualmente obligadas tras 6 años de zoledronato, y b) 6 inyecciones cubren prácticamente una década de tratamiento.

Diversos estudios observacionales han intentado añadir información sobre las vacaciones terapéuticas, pero en conjunto –probablemente por los sesgos que comportan– no han aportado nada trascendente⁵⁵⁻⁵⁸.

Tratamiento inicial y a largo plazo con los bisfosfonatos

Indicación

Los BP pueden estar indicados en todos los pacientes con osteoporosis en algún momento de su enfermedad. Como parte de un tratamiento secuencial pueden utilizarse al retirar los fármacos osteoformadores, así como al retirar los SERM en mujeres tratadas inicialmente con ellos. En todos los demás pacientes, los BP orales serán el fármaco de elección si no hay problemas que contraindiquen esta vía, particularmente si su edad es –como punto de referencia– inferior a los 75 años⁵⁹. Si es aconsejable evitar la vía oral o el enfermo es de mayor edad, es preferible empezar el tratamiento con un antiresortivo inyectable, en cuyo caso también podría utilizarse el zoledronato (de eficacia antifractura similar a su alternativa, el denosumab)^{24,60}. Este planteamiento es acorde al recogido en la reciente versión de las Guías de la SEIOMM⁵⁹.

Tratamiento a largo plazo

BP orales

Su administración debe mantenerse los primeros 5 años de tratamiento, salvo que exista alguna contraindicación. Posteriormente debe plantearse la instauración de vacaciones terapéuticas. Si se aceptan, tras ellas se reintroduce el tratamiento, pudiendo volver a plantearse posteriormente otro período de vacaciones. De esta forma, el paciente puede mantenerse en ciclos BP-vacaciones-BP, etc., el resto de su vida. Si el paciente no cumple criterios para pasar a vacaciones, se mantiene en tratamiento, valorando cada 2-3 años la posibilidad de instaurar aquellas. Si tras 10 años de tratamiento continúa sin ser susceptible de pasar a vacaciones, debe valorarse el riesgo de complicaciones (FAF). De ser este alto, podría considerarse la sustitución transitoria del BP por teriparatida. En cualquier caso, la evidencia de que disponemos a partir de los 10 años es prácticamente nula.

Zoledronato

Con él debe valorarse la instauración de vacaciones terapéuticas tras 3 años de tratamiento. Si el paciente llega a ser tratado 6 años, se cree que tras ellos pueden instaurarse vacaciones, en cualquier caso, por lo comentado previamente. Si se considera que el riesgo de fractura osteoporótica es alto, podría administrarse teriparatida transitoriamente antes de volver al zoledronato.

Conclusión

Durante los últimos 25 años los N-BP han sido los fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. De mecanismo de acción antirresortivo, su eficacia está fuera de toda duda. Su gran apetencia por la hidroxiapatita permite un tipo de pauta terapéutica solo posible con ellos (las «vacaciones terapéuticas»). Son útiles tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento a largo plazo, a veces formando parte de fórmulas terapéuticas secuenciales. Todo ello, junto con su buena tolerancia, les augura un excelente futuro.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado con una ayuda de Theramex Healthcare Spain. Theramex no ha tenido ninguna participación en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

J. González Macías ha recibido financiación para congresos y honorarios por ponencias o moderación de sesiones de Lilly, UCB-Amgen, Menarini, Theramex y Gedeon Richter. Ha intervenido en ensayos clínicos patrocinados por UCB-Amgen y FAES.

J.M. Olmos ha recibido bolsas de viaje y honorarios por ponencias de UCB-Amgen, Eli Lilly, Stada, Gedeon-Richter y Grünenthal. Ha intervenido en ensayos clínicos patrocinados por UCB-Amgen y FAES y ha participado en consejos consultivos de UCB, Stada y Gedeon-Richter.

Bibliografía

- Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: A decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:451–61.
- Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1291–300.
- Duford JE, Kwaasi AA, Rogers MJ, Barnett BL, Ebetino FH, Russell RG, et al. Structure-activity relationships among the nitrogen containing bisphosphonates in clinical use and other analogues: Time-dependent inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase. *J Med Chem.* 2008;51:2187–95.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu F, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38:617–27.
- Ebetino FH, Sun S, Cherian P, Roshandel S, Neighbors JD, Hu E, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone.* 2022;156:116289, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116289>.
- Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Marques-Neto JF, et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *Int J Clin Pract.* 2008;62:575–84.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:141–51.
- Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH, Lundy MW, Henneman ZJ, Nancollas GH, et al. Fluorescent risedronate analogs reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res.* 2010;25:606–16.
- Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T, et al. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1712–21.
- Corrado A, Sanpaolo ER, di Bello S, Cantatore FP. Osteoblast as a target of antiresorptive treatment. *Postgrad Med.* 2017;129:858–65.

- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189–99.
- Eastell R, Black DM, Lui LY, Chines A, Marin F, Khosla S, et al. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: Proportion of treatment effect explained. *J Bone Miner Res.* 2021;36:236–43.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1437–43.
- 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.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077–82.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282:1344–52.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83–91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344:333–40.
- Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, Russell RG. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:395–402.
- Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9.
- Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1315–22.
- Delmas PD, Adams S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1838–46.
- 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.
- 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.
- Reid IA, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med.* 2018;379:2407–16.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1623–30.
- Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2016;89:52–8.
- Wang C, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X, et al. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in postmenopausal osteoporosis treatment. *Bone Joint Res.* 2017;6:452–63.
- Tan X, Wen F, Yan W, Xie JY, Ding LL, Mo YX, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: A network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause.* 2019;26:929–39.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18:25–34.
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng HH, Saag KG, Delzell E. Risedronate and Alendronate Intervention over Three Years (REALITY): Minimal differences in fracture risk reduction. *Osteoporos Int.* 2009;20:973–8.
- Thomasius F, Palacios S, Alam A, Boolell M, Vekeman F, Gauthier G. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risedronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: A claims data analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33:217–28, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06108-w>.

34. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020;383:743–53.
35. Chiu WY, Yang WS, Chien JY, Lee JJ, Tsai KS. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One.* 2021;13:e0196419.
36. On SW, Cho SW, Byun SH, Yang BE. Various therapeutic methods for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and their limitations: A narrative review on new molecular and cellular therapeutic approaches. *Antioxidants.* 2021;10:680.
37. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, et al. Effects of zoledronate on cancer, cardiac events, and mortality in osteopenic older women. *J Bone Miner Res.* 2020;35:20–7.
38. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int.* 2016;27:1–12.
39. Geusens P, Marín F, Kessler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33:783–94.
40. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1585.
41. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164:2024–30.
42. Bone H, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2949–57.
43. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–27.
44. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207–15.
45. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:503–11.
46. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wiland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1216–26.
47. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: Differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3772–80.
48. 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.
49. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, 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;27:243–54.
50. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25:976–82.
51. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer D, 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.
52. Compston J, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393:364–76.
53. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: Meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:672–82.
54. Black DM, Reid IA, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, 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;30:934–44.
55. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: Implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008;19:1613–20.
56. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: Effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28:3431–8.
57. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1252–9.
58. Pfeilschifter J, Steinebach I, Trampisch H, Rudolf H. Bisphosphonate drug holidays: Risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone.* 2020;138:115431.
59. Riancho JA, Peris P, González-Macías G, Pérez-Castrillón JL, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Resumen ejecutivo de las guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusicas, glucocorticóidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Disponible online. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.12.007>.
60. 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.