

EAE-N, MENOPAUSIA OSTEKO OSTEOPOROSIARI BURUZKO ADOSTASUNA- 2015eko urtarrila

Autoreak:

- Iñigo Aizpurua (CEVIME. Dirección Farmacia).
- Maite Álvarez (Sociedad Vasca de Medicina Interna. Sº Medicina Interna. Hospital Donostia).
- Ainara Echeto (Sº Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Farmacia).
- Iñigo Etxebarria (Sociedad Vasco Navarra de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Sº Traumatología. Hospital Alto Deba).
- Julia Fernández (Sociedad Española Farmacéuticos Atención Primaria-Vocalía Euskadi. Servicio de Farmacia. OSI Bilbao-Basurto).
- Mª José Gardeazabal. (Sº Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Farmacia).
- Lola Martínez (Vocalía del País Vasco de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sº Farmacia. Hospital Universitario de Araba)
- Concha Mendoza (Osaten-Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Aranbizkarra II. Comarca Araba.)
- Ana Ruibal (Sociedad Reumatológica de Euskadi. Sº Reumatología. Hospital Universitario de Araba).
- Marta Quintana (Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia. Sº Ginecología. Hospital Universitario de Araba).
- Ricardo Samper (Farmacia. Osakidetza – Dirección de Asistencia Sanitaria)
- Iñaki Torre (Consulta de Enfermedades Óseas Metabólicas del Sº de Reumatología. Hospital Basurto).

1. SARRERA

Osteoporosia hauskortasunagatik hausturak jasateko arrisku-faktorea da eta osasun publikoko arazo bat da, eragiten duen prebalentzia handiagatik eta dituen ondorio soziosanitarioengatik eta ekonomikoengatik. Bizi-itxaropena areagotzeagatik eta horren ondoriozko biztanleriaren zahartzeagatik hurrengo urteetan prebalentzia hori areagotzen joango dela aurreikusten da.

Aldakortasun handia dago berau nola erabili behar den aholkatzen duten gida desberdinetan, eta jakina da haren trataera farmakologikoak okerrak direla askotan: kasu batzuetan, ez emateagatik, haustura-arrisku handia duten emakumeei on egingo lieke emateak, batez ere bigarren mailako prebentzioan; beste batzuetan, berriz, gehiegi emateagatik, batez ere lehen mailako prebentzioan, haustura-arrisku baxua duten emakumeak medikatzen direnean, onura argirik gabe eta bigarren mailako ondorio larriak jasateko arriskua hartuz.

Adostasun hau osatu da osasunaren arloko profesionalei patologia hau hobeto maneiatzen laguntzeko dokumentu bat eduki behar izana antzeman zelako.

Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailaren Farmazia Zuzendaritzak bultzatu du eta gaien zerikusia duten elkarte zientifikoetako kideek parte hartu dute bertan (erreumatologia, familiako medikuntza, traumatologia, ginekologia, barne-medikuntza, ospitale-farmazia eta lehen mailako arretako farmazia). Halaber, Osasun Saileko eta Osakidetza Zuzendaritza Nagusiko farmazialariek ere parte hartu dute.

2. NOIZ ESKATU BEHAR DA DENTSITOMETRIA BAT?

Gogoeta orokorrak

- Baheketa dentsitometrikoa ez da hartzen kostua-eraginkortasuntzat eta dentsitometria bat egiteko aholkuak oinarritzat izan behar ditu berau erabiltzea eraginkorra den pazienteak hautatzea ahalbidetzen duten irizpide klinikoak.
- Pazientearen maneiu klinikoak banakakoa izan behar du, eta hori ezin dute eragotzi zurruneziak diren proba-eskaera protokolizatuen zenbait gomendiok.
- Hezurren Dentsitate Minerala (HDM) neurtzeko erreferentziazko teknika gisa gomendatzen da energia bikoitzeko absortziometria erradiografikoa (dual energy x-ray absorptiometry [DXA]) aldakan eta bizkarrezurrean.
- Proba-eskaera jarrera terapeutiko bat baldintzatzeko egin behar da.

Dentsitometria bat eskatzeko irizpideak.

DXA bidez haustura-arrisku baten balorazioa lantzeko gidetako gomendioek erakusten dute aldakortasun handia dagoela¹. Dokumentu gehienek arrisku-faktoreen bat duten biztanlerian dentsitometria egitea gomendatzen badute ere, kontuan hartutako faktoreen motak eta kopurua nahiz adin-taldeak bestelakoak dira²⁻⁸. Gure gomendioa honako hau da:

1. Hauskortasunagatik alde zuzeneko haustura duten pazienteak (ornoa, aldaka, eskumuturra edo besahezurraren heren proximala). Ornoen eta aldakaren hausturen kasuan, trataera hasteko DXA egitea beharrezkoa izan ez arren, berau egitea gomendatzen da, tratamenduaren eraginkortasuna ebaluatzeko.
2. Bi arrisku-faktore handi egotea.
3. Arrisku-faktore handi bat eta bi arrisku-faktore txiki egotea.

ARRISKU-FAKTORE HANDIAK	ARRISKU-FAKTORE TXIKIAK
<ul style="list-style-type: none"> - Adina ≥ 65 urte - Trataera 3 hilabetetan prednisonarekin, eguneko dosia $\geq 7,5$mg. - Aldakako haustura izandako familia-aurrekaria. - GMI < 20 Kg/m² - Menopausia goiztiarra < 45 urte (tratatu gabe) - Erorketak (>2 erorketa azken urtean) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabakismo aktiboa - Alkohola: > 20 U/asteko gizonetan eta > 13 U/asteko emakumeetan - Gaixotasun kroniko osteopenizanteak: artritis erreumatoidea, malabsortzioa baldintzatzen duten digestio-gaixotasunak, 1 motako diabetesa, hiperparatiroidismoa - Tratamenduak medikamentu osteopenizanteekin: aromatasaren inhibitzaileak, konbultsioen kontrakoak, zitostatikoak, heparina, erretrobirusen kontrakoak

Jarraipen-dentsitometriak

- Gida guztiek gomendatzen dute DXA egitea trataeraren erantzuna monitorizatzeko^{1,9}, eta jarraipen-dentsitometriaren aldizkakotasunari dagokionez aldakortasuna egon arren, horietako gehienek proposatzen dute terapia hasi eta bi urtera egitea eta, ondoren, HDM egonkorra izanez gero, maiztasun gutxiagorekin egitea⁹.
- Trataerarik jasotzen ez duten pazienteei dagokienez, jarraipen-dentsitometriaren aldizkakotasuna zehazteko erabakigarria da *T-score*aren balio basala, hausturaren arrisku-faktoreen balorazioarekin batera. HDM baxua edo hezur masaren galerako arrisku faktore duten pazienteei (adibidez kortikoideak erabiltzen dutenek edo hiperparatiroidismo dutenek) (*T-score* -2tik -2,49ra) DXA bi urtean behin egitea gomendatzen da. HDM baloreak *T-score* -1,5etik -1,99ra dutenei eta hezur masaren galerako arrisku faktorerik gabe, 3-5 urtean behin. HDM baloreak ia normalak dutenei eta hezur masaren galerako arrisku faktorerik gabe (*T-score* -1,01etik -1,49ra), 10-15 urtean behin¹⁰.

3. NORI EZARRI BEHAR ZAIO TRATAERA FARMAKOLOGIKOA?

Haustura-arrisku handia duten pazienteei aholkatu behar zaizkie osteoporosiaren aurkako medikamentuak, arrisku hori murrizteko. Arazoa da zuzen identifikatzea norik duen haustura-arrisku handia, arrisku-faktoreak handi edota txikitzat haztatuta. Arriskurik handiena hausturagatik alde aurreko haustura-aurrekariak dituzten pazienteak dira, nahiz eta horiek ez duten izan adierazpen kliniko nabaririk (morfometria bidez detektatutako haustura bertebralak)¹¹.

Haustura-arriskua balioesteko metodarik eraginkorrena da hauskortasunagatik hausturen arrisku-faktore klinikoen eta HDMren neurriaren (DXA zentrala) konbinazioa¹². Horretarako, haustura-arriskuaren hainbat iragarpen-eskala ditugu. Guztien artean, gaur egun gehien erabiltzen dena FRAX da, eta Espainiako biztanleentzat ere hauta daiteke. Arazoa da gaur egun ez dagoela zehaztutako atari diagnostikorik ez terapeutikorik gure biztanlerian (ez dagoelako zehaztuta kostua-eraginkortasunaren ataria), nahiz eta baliozkotze-prozesuan dagoen une honetan.

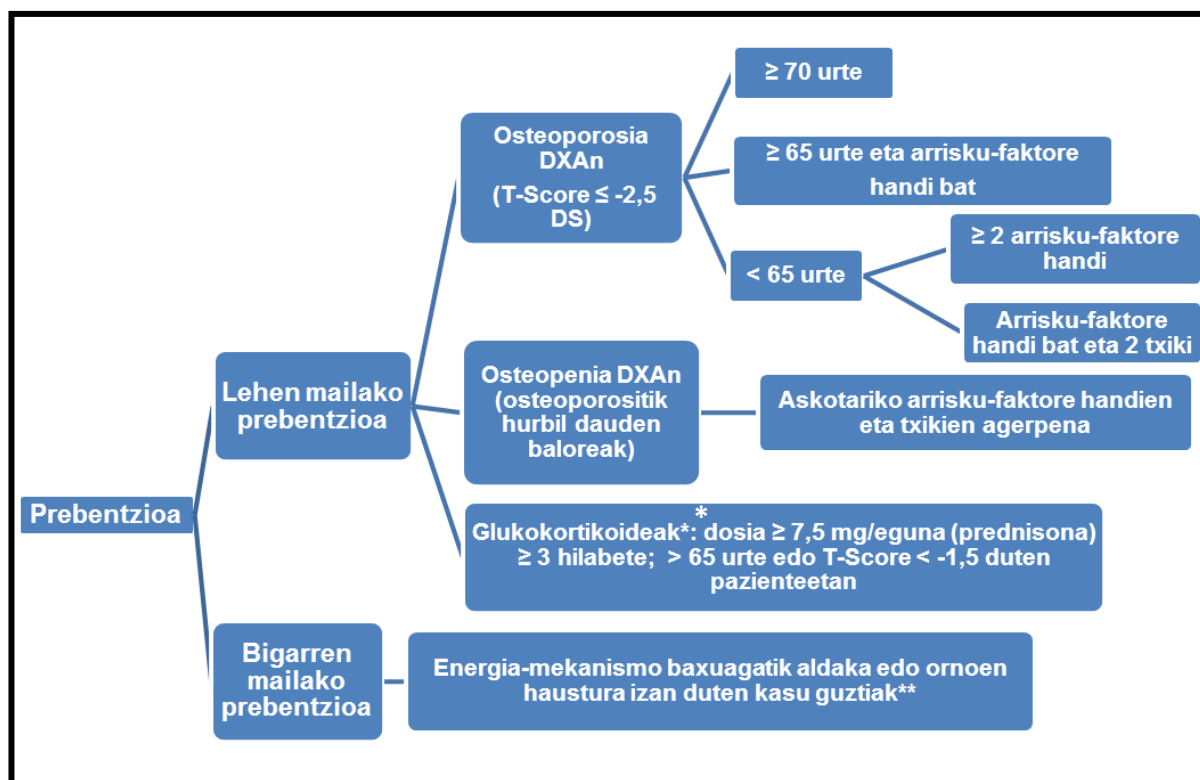
Halaber, egiaztatu da eraginkorrak direla frogatu duten trataeraren onura gehien > 65 urteko emakumeetan lortu dela, eta horiek, aldi berean, haustura-arrisku handiagoa zutela¹³.

Lehen mailako (alde aurreko haustura-aurrekaririk gabe energia-mekanismo baxuagatik, EMB) eta bigarren mailako (haustura-aurrekariarekin, EMBgatik) hausturen prebentzioa eduki dezakegu, eta azken talde horretako hausturarik garrantzitsuenak aldakakoak eta bertebralak dira.

Trataera ezartzerakoan gomendioak emateko, azpimarratzekoa da gaixotasun hau maneiatzeko aholkuak ematen dituzten gidetik alderdi horri dagokionez duten aldakortasuna¹.

Estatuko (SEMERGEN 2006¹⁴, semFYC 2014¹⁵, SEIOMM 2008⁵, SECOT 2010¹⁶, Guía salud-SNC 2010¹² eta SER 2011¹⁷) nahiz nazioarteko (NOGG 2014⁶, NOF 2013³, AACE 2010¹⁸, NAMS 2010¹⁹, Osteoporosis Canadá 2010²⁰, NICE 2011^{21,22}) trataerei buruzko gida eta dokumentu kliniko nagusiak berrikusi dira haustura osteoporotikoaren lehen eta bigarren mailako prebentzioan.

Aurreko guztia kontuan izanda, trataera farmakologiko bat ezartzeko gomendioa algoritmo honetan jasotzen da:



*Osteoporosirako trataera medikamentuekin ezarri behar da glukokortikoideen dosiekin $\geq 7,5$ mg/eguneko hasi bezain laster, eta trataera 3 hilabetez luzatzea gutxienez aurreikusten bada. Tratamenduari eutsiko zaio soilik glukokortikoideen dosiei $\geq 7,5$ mg/eguneko eusten bazaie soilik^{5, 23}.

** Gaur egungo ebidentzia zientifikoarekin, eskumuturreko haustura eta besahezurraren heren proximalaren haustura energia-mekanismo baxuagatik ez da hartzen bigarren mailako prebentzio-adierazpen gisa, ez badaude aldi berean beste arrisku-faktore batzuk, baina arrisku-faktore handitzat hartu beharko lirateke trataera-premia planteatzean.

4. NOLA TRATATU MENOPAUSIA OSTEKO OSTEOPOROSIA?

4.1. SARRERA

Osteoporosia tratatzearen xedea hausturak saihestea da. Aldakako hausturek horiek jasaten dituzten pertsonen bizi-kalitatea asko murrizten dute. Aldakako haustura bat jasan duen 5 pertsonatik 1 ez da urtebetez baino gehiagoz bizi haustura izan ondoren, eta aldakako haustura bat jasan duten hiru pazienteetatik batek soilik errekuperatzen du haustura jasan aurreko osasun-egoera²⁴. Horregatik, garrantzitsua da jakitea zer trataerak frogatu duten aldakako hausturak prebenitzea saiakuntza klinikoetan. Haustura bertebrak mina, arnasa hartzeko zailtasunak, arazo gastrointestinalak eta eguneroko jarduerak egiteko zailtasunak eragin ditzakete. Horietako gehienak klinikoki antzematen ez badira ere, heriotza-tasa areagotzearekin ere lotzen dira²¹. Kontuan izan beharreko beste alderdi bat da saiakuntza gehienak 70 urteko edo gehiagoko batez besteko adina duten biztanlerietan egin dela eta osteoporosi dentsitometrikoa eta alde zuzeneko haustura bertebrala duten emakumeetan: faktore hori kontuan izan behar da tratamenduaren onura jasoko duen biztanleriari dagokionez.

4.2. NEURRI EZ-FARMAKOLOGIKOAK

KALTZIOA ETA D BITAMINA EGOKI HARTZEA

Osteoporosiaren prebentzioan eta trataeran lehen urratsa da kaltzioa eta D bitamina egoki hartzea²⁵. Hartze egoki hori dietaren bidez lortu behar da batez ere. Dietan kaltzio hartzea ezagutzeko, elikagaien osaerari buruzko Espainiako datu basea kontsulta daiteke. Datu base hori Redbedca sareak garatu eta eguneratu du (<http://www.bedca.net/>).

ARIKETA FISIKOA

Jarduera fisikoa astean hirutan 30 minutuz gutxienez egitea gomendatzen da. Adineko biztanlerian haustura-arriskuak eta adineko emakumeetan aldakako hausturak murrizteko jarduera fisikoa eraginkorra izatearen ebidentzia badago. Jarduera fisikoak onura ekartzen du, arinki izan arren, hezurren dentsitate mineralari dagokionez. Ez dago ebidentziarik intentsitate handiko jarduera (korrika egitea) onuragarriagoa dela erakusten duenik intentsitate baxukoa baino (oinez ibiltzea). Garrantzitsua da jarduera fisikoa atsegina izatea, epe luzean beteko dela bermatzeko⁹.

TABAKOA ERRETZEARI UZTEA

Tabakoa uztea tinko aholkatu behar da; izan ere, tabakoa erretzeak hezurraren galera bizkortzen du, jakinak diren eta osasunerako kaltegarriak diren beste ondorio batzuek gainera⁹.

ALKOHOLA

Egunean hiru alkohol-unitate edo gehiago kontsumitzea kaltegarria da hezurren osasunerako eta erorketa-arriskua areagotzen du²³.

ERORKETEN PREBENTZIOA²⁶⁻²⁷

Erorketak dira hausturen arrisku-faktore nagusia, eta, beraz, horien prebentzioa da lehen lerroko tratamendua, medikamentuak baino lehen, haustura-arrisku handia duten emakumeentzat. Kalkulatzen da izterrezurraren hausturen % 90 erorketengatik gertatzen dela. Zenbait ikerketak frogatzen du erorketen arriskua murrizteko faktore askoko estrategiak (nutrizio-ekarpen egokia, jarduera fisikoa eta arrisku-faktoreen ebaluazioa) eraginkorrak direla adineko biztanleriari dagokionez.

Erorketak prebenitzeko kontuan hartu beharreko beste neurri batzuk:

- Ikusmena eta oreka hobetzea
- Sedazioa eragiten duten medikamentuak kentzea
- Alfonbrak kentzea, bainugelak egokitzea, argiztapen ona...
- Arretaz ibiltzea etxeko animaliekin

4.3. TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA

KALTZIO- ETA D BITAMINA-OSAGARRIAK

Frogatu da kaltzio- eta D bitamina-osagarriak eraginkorrak direla dietetikoki kaltzio gutxi hartzen duten eta instituzionalizatuta dauden adineko emakumeetan, aldakako hausturen eta bertebralak ez diren hausturen arriskua nabarmen murriztuz²⁸.

Osteoporosirako medikamentuekin egindako saiakuntza kliniko ia guztiek errutinaz gehitu dute kaltzio- eta D bitamina-osagarriak hartzea aldi berean. Horregatik, osteoporosi-gidek gomendatzen dute batera erabiltzea, eta medikamentu horietako fitxa teknikoek jasotzen dute dietarekin kaltzio-ekarpena desegokia bada, pazienteek kaltzio- eta D bitamina-osagarrien ekarpena jaso behar dutela²⁸.

Osteoporosia duten menopausia osteko emakumeetan gomendatzen da eguneko zenbateko hauek hartzea: 1000-1200 mg/eguneko kaltzioari dagokionez, eta 800 UI/eguneko D bitaminari dagokionez^{3,12, 23,25}. D bitamina emateko zalantzaren aurrean, zenbait klinikok gomendatzen dute 25-hidroxi-D bitaminako determinazioa egitea eta urritasun-kasuetan soilik ematea²⁹.

Kaltzio-osagarriari lotutako arrisku kardiobaskularraren areagotzeari buruzko eztabaida dago, bereziki gomendatutako eguneko dosia gaituz gero edo osagarriak dosi altuetan emanez gero. Alderdi hori argitu arte, zentzuzkoa da ekarpenik handiena dietatik hartzen ahalegintzea, eta kaltzio-osagarriak erabiliz gero, 500 mg baino altuagoak diren dosiak saihestea hartze bakoitzean^{23-25,28,30}.

BISFOSFONATOAK

Menopausia osteko osteoporosian **hautazko trataeratzat** hartzen dira. Hezur-erresortzioa inhibitzen jarduten dute. Alendronatoak³¹⁻³³, risedronatoak³⁴⁻³⁶ eta azido zoledronikoak³⁷ frogatu dute haustura bertebralak, ez-bertebralak eta aldakako hausturak prebenitzen dituztela ezarritako menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan. Ez dago azterketa konparatiborik hausturen prebentzioan bisfosfonato horien artean.

Alendronatoa da gomendatuena zenbait gidatan kostu-eraginkortasun handiena izateagatik^{12,21,22}. Azido zoledronikoa alternatiba izan daiteke tratamenduarekiko atxikidura-arazoak dituzten pazienteentzat. Ibandronatoak, gure ingurunean asko erabiltzen den bisfosfonatoa izan arren hilean behin emateagatik, soilik frogatu du haustura bertebralak murrizten dituela eta ez du frogatu ez-bertebralak eta aldakakoak murrizten dituenik³⁸.

Bisfosfonatoen kontrako efektuei dagokienez, larritasunagatik kezkarrienak direnak, oso maiztasun baxua badute ere, izterrezurraren haustura atipikoen arriskua areagotzea eta baraila-osteonekrosia dira, epe luzean erabiliz gero.

DENOSUMABA

Antigorputz monoklonala da, eta osteoklastoen aktibazioa eragozten du, hezur-erresortzioa ere inhibituz. Frogatu du haustura bertebralak, ez-bertebralak eta aldakako hausturak prebenitzen dituela menopausia osteko emakumeetan³⁹. Hausturen prebentzioaren inguruan, ez da egin bisfosfonatoekin alderatzeko ikerketarik.

Ez da erabat ezagutzen horren segurtasun-profila. Baraila-osteonekrosiaren kasu bakanak deskribatu dira. 2014ko irailean, AEMPS erakundearen segurtasun-ohar bat argitaratu zen, medikamentu honekin behatutako baraila-osteonekrosiaren eta hipokaltzemiaren arriskuez ohartarazteko. Gainera, zenbait prebentzio-neurri eta kaltzemiaren monitorizazioa ezartzeko premia zegoela jakinarazi zen⁴⁰.

Denosumaba 6 hilabetean behin ematen da, larruazalaren azpitik injekzioa; hori erosoagoa da pazientearentzat, eta erraztu egiten du tratamendua betetzea. **Bigarren mailan hautatzeko medikamentutzat jotzen da, epe luzera duen segurtasun-profila ez delako horrenbeste ezagutzen (6 urtera egindako azterketei buruz argitaratutako datuak)**⁴¹ eta garestiagoa delako.

ESTROGENO-HARTZAILEAREN MODULADORE-SELEKTIBOAK (SERM).

Estrogeno-hartzailearen agonista eta/edo antagonista gisa jarduten dute, zelula- eta ehun-motaren eta itu-geneen arabera. Hezurrean, hezur-erresortzioa murrizten dute.

Raloxifenoak frogatu du HDM galera murrizten duela eta haustura bertebralaren arriskua murrizten duela menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan, baina ez du murrizten haustura ez-bertebralaren arriskua^{42, 43}. Gertaera tronboemboliken areagotzea da kontrako efektu nagusia^{44,45}.

Bazedoxifenoak frogatu du babestu egin duela HDMren galerari eta haustura bertebralen murrizketari dagokionez menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan, baina ez du frogatu eraginkorra denik haustura ez-bertebralen murrizketan, haustura-arrisku handiko biztanleetan salbu (*post hoc* analisiak)⁴⁶⁻⁴⁸. Epe motzean segurtasun-profila raloxifenoaren antzekoa izan arren, epe luzearako informazioa mugatuagoa da⁴⁵.

SERMak gomendatzen dira hirugarren tratamendu-lerroan, ez badira toleratzen bisfosfonatoak eta denosumaba. Haustura-arrisku handia duten eta estrogeno-hartzaile positiboko bularreko minbizi-arriskua duten emakumeei eman dakieke. Raloxifenoa erabiltzea gomendatzen da bazedoxifenoa baino, epe luzearako segurtasun-datu gehiago izateagatik eta kostu gutxiago izateagatik.

TERIPARATIDA (PTH 1-34)

Teriparatidak (PTH 1-34) hezuraren osaera estimulatuz jarduten du, kaltzioaren hestexurgapena eta birxurgapen tubularra nahiz giltzurrunetik fosfatoen irazketa areagotuz⁴⁹. Paratiroidea hormona (PTH1-84) ezin da eskuratu Espainiako merkatuan 2013az geroztik.

Teriparatidak frogatu du eraginkorra dela haustura bertebralen eta ez-bertebralen murrizketan menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan; hala ere, ez du frogatu eragin hori aldakako hausturetan⁵⁰.

Arratoietan egindako azterketa aurreklinikoek erakusten dute osteosarkomaren intzidentzia handiagoa dagoela epe luzean ematean. Argi eta garbi ezarritako kausa-harremanik egon ez arren eta gizakiengan osteosarkomaren kasuak behatu ez badira ere, trataeraren gehienezko iraupena bi urtekoa da. Gainera, teriparatidaren fitxa teknikoak ezartzen du 24 hileko trataeraren zikloa ez dela errepikatu behar pazientearen bizitzan zehar⁵¹.

Hauek dira kontrako efektu nagusiak: hiperkaltzemia, goragaleak eta buruko mina⁴⁹.

Ez da lehen lerroko medikamentutzat hartzen; izan ere, bisfosfonatoek eta denosumabak ez bezala, ez du eraginkortasunik frogatu aldakako hausturen murrizketan eta epe luzearako segurtasunari buruzko datuak falta dira; horregatik, trataeraren gehienezko iraupena bi urtekoa da. Beste alde txar batzuk dira larruazalaren azpitik ematen dela, hozkailuan eduki behar dela eta kostu handia duela^{9,23,49}.

Teriparatida menopausia osteko osteoporosi larria duten (T-score < -2,5), hauskortasunagatik hausturaren bat izan duten eta beste trataera batzuk toleratu ez dituzten edo eraginkortasunik izan ez duten (hausturak agertzea tratatu arren) emakumeentzat izan daiteke^{9,49}.

ESTRONTZIO-RANELATOA

Estrontzio-ranelatoak osteoblastoen ekintza areagotzen du, eta hezur-erresortzioa murriztu. Frogatu du haustura bertebralak⁵² eta ez-bertebralak⁵³ prebenitzen dituela, baina ez aldakakoak menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan.

Farmakojagoletzan Arriskuak Ebaluatzeko Europako Batzordeak segurtasun-datuak ebaluatzen ditu aldizka eta hainbat segurtasun-alerta jakinarazi ditu azken urteetan larruzaleko erreakzio larrien arriskuak⁵⁴, tronboenbolismo benosoak⁵⁵ eta miokardioko infartuak⁵⁶ areagotzearekin lotuta, dagoeneko azalduta dauden beste batzuek gain, hala nola kontzientziaren aldaketak, konbultsioak, hepatitis eta zitopeniak⁵⁷. 2014ko abuztuan estrontzio-ranelatoa ospitale-diagnostikoko medikamentutzat sailkatu zen, eta, beraz, bisadoa behar du alde zuzenetik Osasun Sistema Nazionalaren baitan eman baino lehen⁵⁸.

Haustura larrien prebentzioan eraginkortasun mugatua izatearen testuinguruan arrisku horiek kontuan hartuta, onura-arrisku orekaren berrikuspena egin eta gero ondorioztatu da **osteoporosi larria duten, haustura-arrisku handia duten, beste alternatiba terapeutikorik erabili ezin duten eta kardiopatia iskemikoaren, gaixotasun arterial periferikoaren edo patologia zerebrobaskularren aurrekaririk ez duten pazienteetara mugatu behar dela. Ez da erabili behar kontrolatu gabeko hipertentsio arteriala duten pazienteetan**^{57,58}.

Pazientearen arrisku kardiobaskularra baloratu behar da trataera hasi baino lehen eta aldizka trataera jasotzen ari dela.

TRATAERA-GOMENDIOEN LABURPENA

- Bisfosfonatoak hautaketa-trataerak dira menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan. Aledronatoa da kostu-eraginkortasun handiena daukana. Ez da gomendatzen ibandronatoa erabiltzea, ez duelako frogatu haustura bertebralak eta aldakakoak murrizten dituenik.
- Denosumaba da bigarren mailan hautatzeko trataera, bisfosfonatoak kontraindikaturik daudenean edo toleratzen ez direnean, segurtasun-profila ez delako horrenbeste ezagutzen eta garestiagoa delako.
- SERMak izango lirateke hirugarren tratamendu-lerroa bisfosfonatoak edo denosumaba kontraindikaturik daudenean edo toleratzen ez direnean. Raloxifenoa izango da hautatzekoa, segurtasun-datu gehiago daudelako epe luzera begira eta kostu-eraginkortasun handiagoa duelako.
- Teriparatida menopausia osteko osteoporosi larria duten (T-score < -2,5), hauskortasunagatik gutxienez hausturaren bat izan duten eta beste trataera batzuk toleratu ez dituzten edo eraginkortasunik izan ez duten (hausturak agertzea tratatu arren) emakumeentzat izan daiteke.

5. OPOR TERAPEUTIKOAK BISFOSFONATOEKIN

Bisfosfonatoak, beraien ezaugarri farmakozinetikoengatik, hezurretan metatzen dira, eta trataera bertan behera utzi ondoren irauin dezakeen babes-efektua egiten dute. Babes-efektua horren ebidentziak eta denbora luzez erabiltzeari lotutako kontrako efektuei buruzko kezka eragiten dute haustura-arrisku baxua duten pazienteetan zentzuzkoa izatea trataeran atsedendaldia egitea, "opor terapeutikoak"⁵⁹⁻⁶⁷ deiturikoa, alegia.

Bi saiakuntza klinikok alderatu zuten bisfosfonatoekin trataera luzatzearen ondorioak denbora bat igaro ondoren etetearekin (3-5 urte):

- FLEX⁶³ entseguan alderatu zen trataera alendronatoarekin 5 edo 10 urtetan menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan. Ez zen alde nabarmenik ikusi haustura berrien intzidentzian (ez bertebral morfometrikoetan, ezta ez-bertebraletan ere). Hala ere, aldeak egon ziren haustura bertebral klinikoetan.
- HORIZON⁶⁴ entseguan alderatu zen trataera azido zoledronikoarekin 3 edo 6 urtetan menopausia osteko osteoporosia duten emakumeetan. Ez zen alde nabarmenik ikusi haustura bertebral klinikoetan eta ez-bertebral intzidentzian, nahiz eta aldeak egon ziren haustura bertebral morfometrikoetan.

○

Halaber, behaketa bidezko azterketa bat egin zen risedronatoarekin VERT entseguaren hedapenari buruz. Azterketa horretan, risedronatoa edo plazeboa 3 urtez hartu zuten emakumeak berriro ebaluatu ziren terapia amaitu eta urtebetera. Aldez aurretik risedronatoarekin tratatutako emakumeen haustura bertebral berrien intzidentziak txikiagoa izaten jarraitu zuen (% 6,5 vs % 11,6)⁶⁵.

Aurrekoa kontuan izanda, alendronatoa edo risedronatoa erabiltzeko kasuan, zentzuzkoa da 5 urteko trataeraren ondoren kentzea haustura-arrisku handirik ez duten emakumeetan; arrisku handia duten pazienteetan, ordea, datuek iradokitzen dute terapiarekin jarraitzeko^{59-63,65-66}. Azido zoledronikoa erabiliz gero, zentzuzkoa da 3 urteko trataeraren ondoren kentzea haustura-arrisku handirik ez duten emakumeetan; arrisku handia duten pazienteetan, aldiz, terapiarekin jarraitzea balioetsi behar da^{6,64,67} (ikus gomendioen taula).

Opor terapeutikoen iraupenari dagokionez, ez dago azterketa klinikorik erakusten duenik trataera eten ondoren trataeraren onurak zenbat denbora irauten duten zehazteko. Datu gehiago behar dira zehazteko ea hezur-ordezkoen markatzaileak edo hezurren dentsitate mineralak modu fidagarrian lagundu dezaketen erabakiak hartzen bisfosfonatoekin egindako trataeraren iraupenari edo eteteari buruz^{60,61}, nahiz eta praktika klinikoak gaur egun horiek proposatzen dituen hezur-birmoldaketan⁶⁶ tratamenduaren efektuaren galeraren ideia bat edukitzeko bitarteko bakar gisa. Pazientearen lehentasunak eta haustura-arriskuen faktore klinikoak ere kontuan hartu beharko lirarteke erabaki hori hartzerakoan^{60,68}.

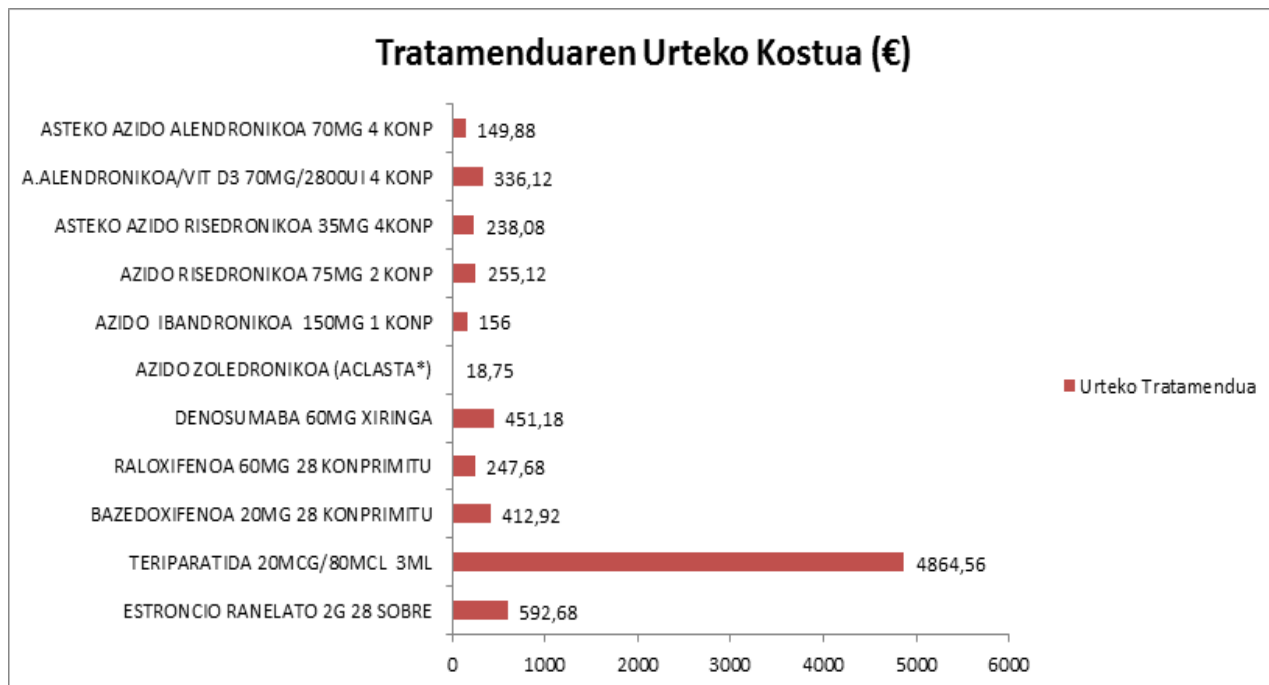
5 URTE IGARO ONDOREN BISFOSFONATOEKIN EGINDAKO TRATAERAREN JARRAIPENA EBAULATZEKO GOMENDIOAK (3 URTE IGARO ONDOREN AZIDO ZOLEDRONIKOAREN KASUAN) (67. erreferentziatik moldatua)

Haustura-arriskua	Egin beharreko ekintza / Trataeraren iraupena	Gomendioak / Atsedendialdiaren iraupena
Arrisku txikia <ul style="list-style-type: none"> - < 70 urte - Aldez aurreko hausturarik gabe - GMI > 20 - Aldakako hausturarik gabe familia-aurrekarietan - Kortikoide-tratamendurik ez 3 hilabete baino gehiagoan edo aromatasaren inhibitzailezik ez 	Kendu bisfosfonatoa	Berraztertu arrisku-faktoreak 70 urtetik aurrera (3-5 urtean behin)
Arrisku ertaina <ul style="list-style-type: none"> - > 70 urte - eta haustura-aurrekariak familian - eta/edo GMI <20 	Kendu bisfosfonatoa	Balioetsi 3-5 urteko atsedena (edo gutxiago, HDM** nabarmen galduz gero edo hausturarik egonez gero). Aztertu arrisku-faktoreak 2 urtean behin.
Arrisku handia <ul style="list-style-type: none"> - Aldez aurreko haustura eta/edo - Kortikoide-tratamendua 3 hilabete baino gehiagoan edo aromatasaren inhibitzaileak 	Tratamenduari eutsi 10 urtean. Hezi pazientea erorketak saihesten ikasteko	10 urte igaro ondoren, balioetsi 1-2 urteko atsedena (edo gutxiago, HDM nabarmen galduz gero edo hausturarik egonez gero). Denbora hori igaro ondoren, bisfosfonatoa berrekin daiteke. Trataera alternatiboa balioetsi daiteke bisfosfonatoen atsedendian

* Trataera banakatu; ez dago ebidentzia zientifikorik bisfosfonatoekin 10 urteko trataeratik harago, ezta trataera alternatibo egokienari buruz ere. Haustura-arrisku handia egonez gero oraindik, beste aukera bat izan daiteke ekintza-mekanismo desberdina duen beste medikamentu batera aldatzea (adibidez, Teriparatida).

** HDM nabarmen galtzea; gutxienez HDMren % 5 galtzea, gutxienez 2 urteko aldearekin egindako DXA bidezko 2 neurketetan⁶⁸.

6. TRATAMENDUAREN URTEKO KOSTUA, AUKERA BAKOITZAREN KASUAN



Kalkuluak 2014ko abenduko PSP BEZ (€) prezioei dagozkie.

* PVL/ ospitale-erabilera.

BIBLIOGRAFIA.

1. Sanfélix-Genovés J, Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C, Peiró S. Variabilidad en las recomendaciones para el abordaje clínico de la osteoporosis. Med Clin (Barc). 2014;142(1):15-22.
2. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions-Adult. Disponible en: www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult.
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>.
4. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005;16:581-589.
5. González-Macías J, Guañabens G, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M et al. (en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008;208(Supl 1):1-24.
6. Compston JE, Cooper AL, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Osteoporosis. Clinical Guideline for prevention and treatment. Executive Summary. Updated November 2014.

- National Osteoporosis Guideline Group (NOGG).
http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
7. Roig D, Valero C, Romera M, Rozadilla A, Mateo L, Juanola X, et al. Prevalencia de los criterios de indicación de densitometría ósea y de los factores de riesgo de baja masa ósea y fractura en unidades extrahospitalarias de reumatología. *Reumatol Clin.* 2005;1(1):12-9.
 8. De la Higuera López-Frías M, Fernández García D, Muñoz-Torres M. Densitometría ósea: usos clínicos y evidencia científica. *Rev Clin Esp.* 2004;204(9):480-2.
 9. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. ©2014UpToDate, Inc.
 10. Kleerekoper M. Screening for osteoporosis. ©2014UpToDate, Inc.
 11. Muñoz-Torres M, Jódar Gimeno E. Osteoporosis: informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1):53-61.
 12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/02.
 13. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/guiamenopausia.pdf>
 14. Documentos Clínicos SEMERGEN. Osteoporosis. Madrid: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; 2006. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergen/sites/default/files/publicaciones/osteoporosis.pdf>
 15. Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la semFYC. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: semFYC; 2014.
 16. Guía de práctica clínica sobre osteoporosis. Madrid: Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT); 2010.
 17. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357-79.
 18. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16 (Suppl 3):1-37.
 19. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17:25-54.
 20. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
 21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). En: NICE technology appraisal guidance 160. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
 22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). En: NICE technology appraisal guidance 161. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

23. BC Guidelines.ca. Osteoporosis: diagnosis, treatment and fracture prevention. October 2012. Disponible en: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/osteoporosis.pdf>
24. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
25. Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. ©2014UpToDate, Inc.
26. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD005465.DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub2.
27. Gobierno Hernández J, Pérez de las Casas MO, Madan Pérez MT, Baute Díaz D, Manzaneque Lara C, Domínguez Coello S. ¿Podemos desde atención primaria prevenir las caídas en las personas mayores?. Aten Primaria. 2010;42(5):284-291.
28. Suplementos de calcio, osteoporosis y riesgo cardiovascular. INFAC. 2013;21(4):26-31.
29. Vitamin D test. Fact Sheet. NPS Medicinewise. November 2014. Disponible en: http://www.nps.org.au/data/assets/pdf_file/0020/265322/Fact-sheet-vitamin-D-tests.pdf
30. Vitamina D: evidencias y controversias. INFAC.2012;20(2):7-12.
31. Liberman UA, Weiss SR, Bröll 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. N Engl J Med. 1995;333:1437-43.
32. 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. Lancet. 1996; 348: 1535-41.
33. 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.
34. Reginster JY, 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.
35. 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. JAMA. 1999;282: 1344-1352.
36. 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. N Engl J Med. 2001; 344: 333-40.
37. 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(18):1809-22.
38. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res.2004;19(8):1241-9.
39. 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(8):756-65.
40. Nota AEMPS 13/2014.Denosumab (PROLIA®, XGEVA®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia.http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.pdf.
41. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4483-92.
42. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA.1999;282(7):637-645.
43. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(8):3609-3617.

44. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):249-455.
45. Rosen HN. Selective estrogen receptor modulators for prevention and treatment of osteoporosis. ©2014UpToDate, Inc.
46. 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(12):1923-1934.
47. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):351-363.
48. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2 Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo, and Active-Controlled Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(4):525-535.
49. Rosen CJ. Parathyroid hormone therapy for osteoporosis. ©2014UpToDate, Inc.
50. 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(19):1434-41.
51. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en:
[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf)
52. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350:459-468.
53. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2816-2822.
54. Nota AEMPS 2007/17- Ranelato de Estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-17_protelos-osseor.pdf
55. Nota AEMPS 04/2012: Ranelato de Estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf
56. Nota AEMPS 11/2013: Ranelato de Estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de infarto agudo de miocardio. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.pdf
57. Nota AEMPS 2/2014: Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): restricciones de uso. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.pdf
58. Nota AEMPS 9/2014: Ranelato de estroncio (OSSEOR®, PROTELOS®): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario. Información para profesionales sanitarios. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_09-2014-ranelato.pdf

59. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1555-65.
60. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis. Where do we go from here?. *N Engl J Med.* 2012;366: 2048-2051.
61. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis. For whom and for how long?. *N Engl J Med.* 2012; 366:2051-53.
62. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison S, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126:13-20.
63. 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.
64. 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.
65. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* 2008; 19:365-72.
66. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2013;5(3):107-111.
67. Costa i Pagès J. Descanso en el tratamiento con bisfosfonatos: quién, cuándo y por cuánto tiempo. *Butlletí d'informació terapèutica.* 2014;25(4):21-9.
68. Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. ©2014UpToDate, Inc.