
Efectividad del tratamiento de la osteoporosis

**XX Jornada de la Sociedad Catalana de Farmacia
Clínica**

La historia de los medicamentos “para la osteoporosis”...

Las **calcitoninas** no se recomiendan en la OP.
Eficacia cuestionable y ligero aumento del cáncer

En 1990 se observó que el **flúor** aumenta la DMO
pero no previene las fracturas óseas

THS. Se empezó a utilizar en base a estudios
observacionales. El ensayo WHI confirmó la
disminución de fracturas pero constató un aumento
de eventos CV. Beneficio/riesgo desfavorable

La historia de los medicamentos “para la osteoporosis”...

La **teriparatida y PTH** no tienen eficacia en fracturas de cadera. Sólo en fracturas morfométricas. Uso limitado a 2 años por aumento de incidencia de osteosarcoma

El **ranelato de estroncio** no es eficaz en prevenir fracturas de cadera (TROPOS), tan solo fracturas morfométricas (SOTI)

El PRAC ha recomendado retirar el ranelato de estroncio (eventos CV) pero el CHMP ha decidido aumentar las restricciones de uso sin retirarlo...

La historia de los medicamentos “para la osteoporosis”...

Los fármacos más ampliamente utilizados son los bisfosfonatos

Recientemente se ha comercializado el denosumab

La historia de los medicamentos “para la osteoporosis”...

En 1995 se aprueba el alendronato y en 1998 el risedronato por su capacidad de **augmentar la masa ósea**

Se asume que el aumento de DMO (**variable subrogada**) por bisfosfonatos reducirá la incidencia de fracturas

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...



[sumario](#)

Anales@cfnavarra.es

Vol. 26, Suplemento 3, 2003

Utilización de fármacos para la osteoporosis

Drugs prescription for osteoporosis

J. Erviti

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud Osasumbidea.
Pamplona.

resumen:

[abstract](#) 

El objetivo de este estudio es analizar la evolución del uso global y relativo de fármacos indicados en la osteoporosis durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002 en Navarra y su adecuación a las evidencias actuales, haciendo referencia a las diferencias del perfil de prescripción en atención primaria y especializada.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...



[sumario](#)

Anales@cfnavarra.es

CARTAS/OPINIÓN

El tratamiento de la osteoporosis: ¿heterogéneo, ineficaz y sin evidencia científica?

Treatment of osteoporosis: heterogeneous, inefficient and lacking in scientific evidence?

R. Ibáñez

Sección de Reumatología
Hospital de Navarra

SR: DIRECTOR:

Al leer detenidamente el artículo titulado "Utilización de fármacos para la osteoporosis" de J. Erviti, publicado en el suplemento 3 volumen 26 de 2003 de la revista que Ud. dirige, he apreciado varios errores en su contenido que, por su gravedad, creo ineludible contestar.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Carta de una reumatóloga publicada en An Sist Sanit Navar 2004;27(1):113-120

“he apreciado varios errores en su contenido que, por su gravedad, creo ineludible contestar...”

“Un paciente con OP debería recibir tratamiento independientemente de la existencia de factores de riesgo adicionales”

“los factores de riesgo se usan para la decisión de realizar una densitometría o tratar pacientes con osteopenia...”

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Carta de una reumatóloga publicada en An Sist Sanit Navar 2004;27(1):113-120

“J. Erviti pone en duda la efectividad de las estrategias de prevención de la OP...”

“si se quiere evaluar la eficacia de la prevención, habrá que evaluarla en los próximos 10-15 años...”

“los bisfosfonatos han demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera”

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

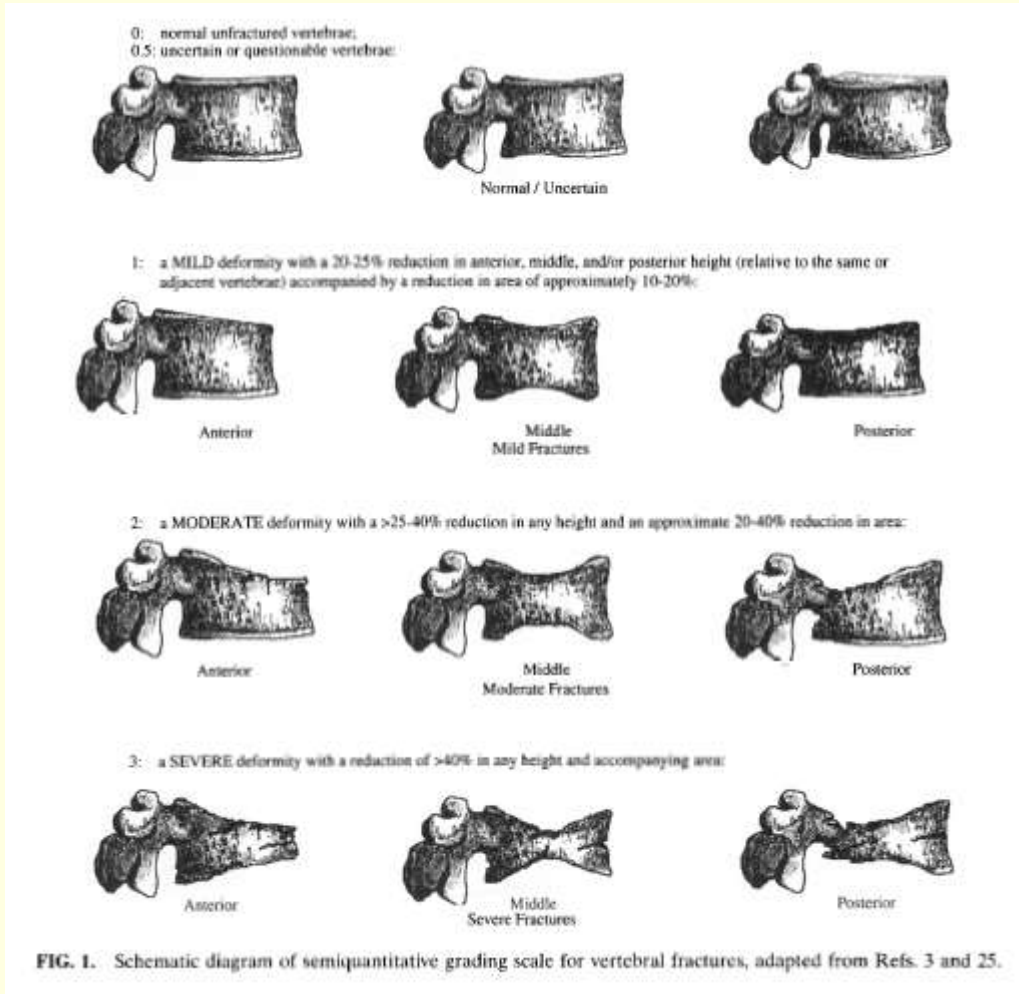
Los bisfosfonatos se comercializaron en base a sus efectos sobre DMO

Su eficacia sobre fracturas vertebrales es cuestionable clínicamente

Mala precisión diagnóstica (met radiológicos morfométricos)
Se "adhiera al hueso" pero... ¿mejora o empeora su calidad?

No han demostrado eficacia en cadera

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...



20-25% deformidad leve
Alendronato: 20%
Risedronato: 15%

Los bisfosfonatos se **adhieren** al hueso

Menos de un tercio de las fract verteb tienen relevancia clínica

¿envejecimiento =
fractura vertebral
morfométrica radiológica?

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: osteonecrosis y fracturas atípicas

La EMA reconoce que su eficacia a largo plazo es desconocida y que podrían tener problemas de seguridad

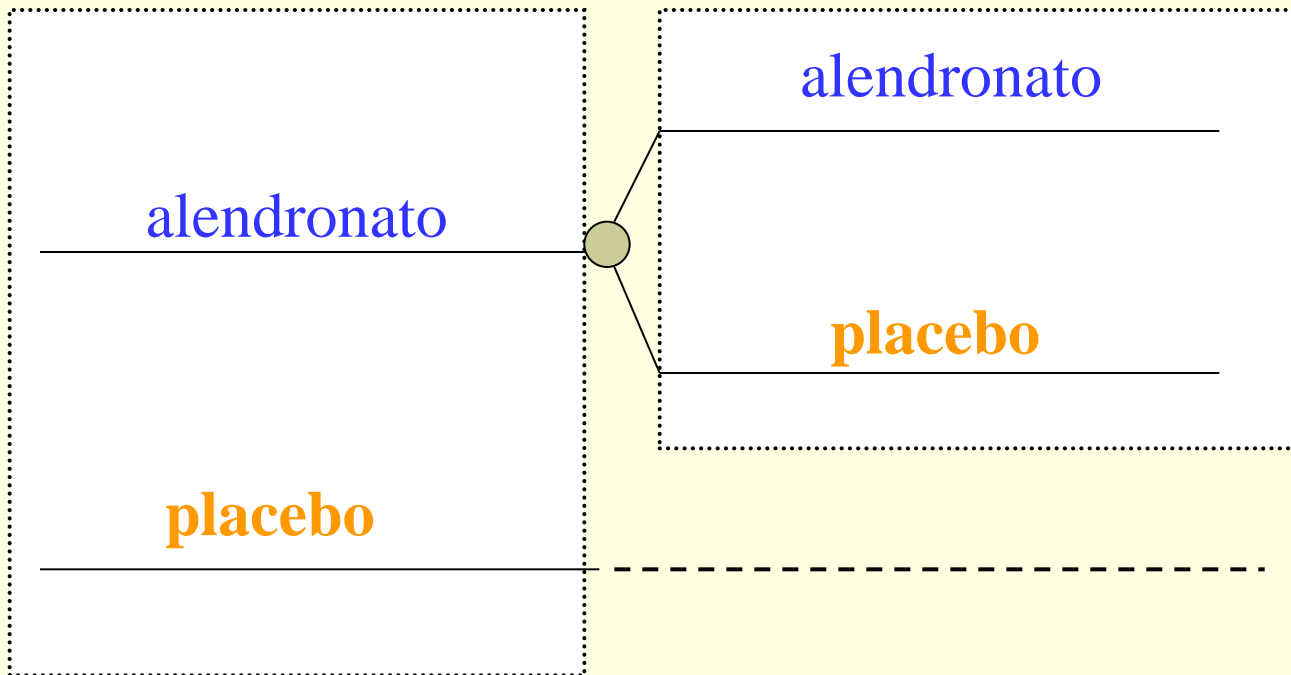
La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Seguridad de los bisfosfonatos

Estudio FLEX (JAMA 27/12/2006)

Ensayo FIT (5 años)

Ensayo FLEX (5 años)



????????????

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Seguridad de los bisfosfonatos

Use of Alendronate After 5 Years of Treatment

To the Editor: In the conclusions of the report on the Fracture Intervention Trial (FIT) Long-term Extension (FLEX), Dr Black and colleagues¹ state that “the results confirm the safety of alendronate for up to 10 years including no increased fracture risk with long-term alendronate use.”¹ However, we do not believe that this study design warrants this conclusion. There is no group that received only placebo; those patients included in the “placebo” group had previously received alendronate for a mean of 5 years. Therefore, long-term alendronate safety cannot be determined from this study and requires a different trial.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Seguridad de los bisfosfonatos

Finally, statistically significant higher values of bone mineral density (BMD) were found in the alendronate group at the hip, femoral neck, trochanter, lumbar spine, forearm, and total body. However, no difference in fracture incidence was observed in spite of a high (19%) incidence of nonvertebral fractures. This indicates that BMD is a surrogate end point that may not be reliable to assess a decrease in fracture incidence.

Juan Erviti, PharmD, PhD

jervitil@cnavarra.es

Javier Gorricho, PharmD

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Seguridad de los bisfosfonatos

In Reply: In response to Drs Erviti and Gorricho, FLEX was designed to compare continuing or discontinuing alendronate after 5 years. The study did not include a long-term placebo group because it was no longer ethical to continue placebo. This lack of a comparison group with no exposure to alendronate is a limitation of our study for both efficacy and safety analyses. One of the hypothesized safety concerns with long-term bisphosphonate use is that prolonged bone turnover suppression might decrease bone strength. We believe that this is unlikely given our fracture results, the initial FIT results showing fracture reductions with alendronate vs placebo over 4 years,¹⁻³ and nonvertebral fracture rates in FLEX being consistent with projected rates from the FIT alendronate group. Also, the histomorphometry substudy, while very small, was consistent with normal bone remodeling.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Metanálisis bisfosfonatos y fracturas de cadera

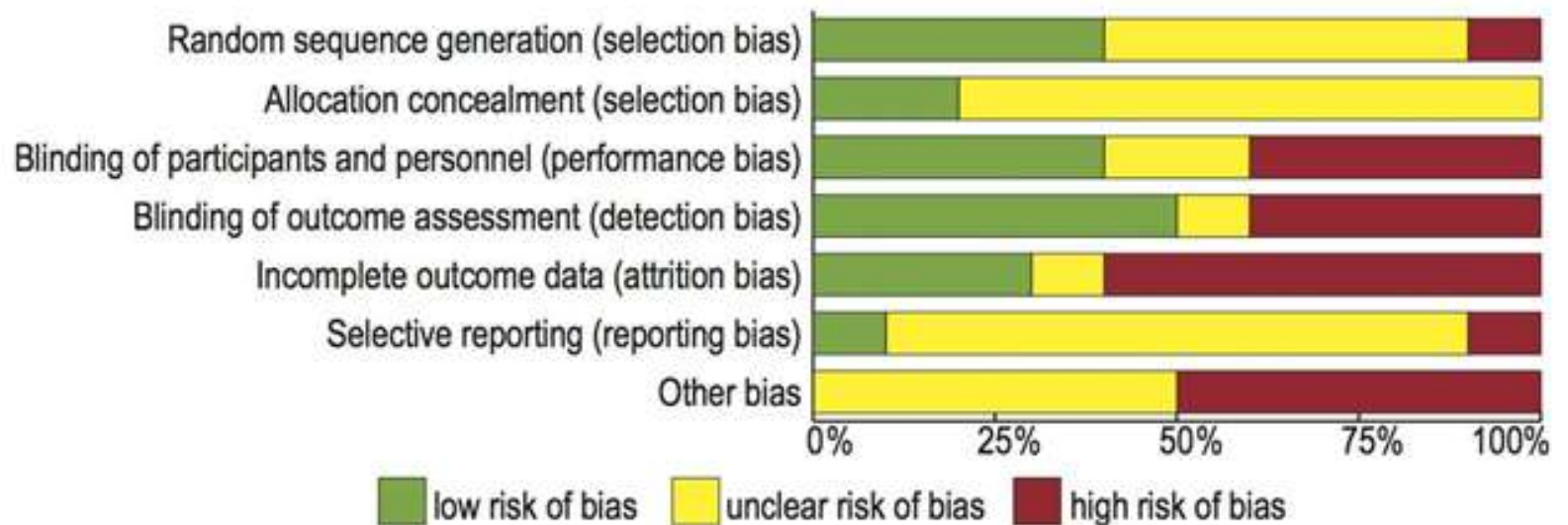
Los BF no aportan beneficios clínicamente relevantes en mujeres postmenopáusicas sin fractura vertebral previa

No está claro si los bisfosfonatos producen una reducción clínicamente relevante de las fracturas de cadera en mujeres con una fractura vertebral previa

Es esencial que se demuestre una reducción clínicamente relevante de las fracturas de cadera antes de conceder la autorización a cualquier nuevo medicamento para la prevención de fracturas óseas

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Metanálisis bisfosfonatos y fracturas de cadera



Denosumab. Ensayo FREEDOM



bit

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n - 31002 Pamplona
T 941300447 - F 941300440
farmacia.alp@navarra.es

VOLUMEN 20, N.º 2 MARZO-ABRIL 2012

FREEDOM

Denosumab en fracturas osteoporóticas
Lectura crítica del ensayo FREEDOM

Objetivo: realizar una evaluación crítica del ensayo FREEDOM y discutir qué información aporta en la prevención de fracturas por osteoporosis. **Métodos:** lectura crítica de la publicación del ensayo y de otros datos disponibles en la EMA y FDA. **Resultados y conclusión:**

men

Denosumab. Ensayo FREEDOM

Tabla 2. Efectos del denosumab sobre el riesgo de fractura a los 36 meses

VARIABLE	DENOSUMAB n (%)	PLACEBO n (%)	DIFERENCIA ABSOLUTA (IC 95%)	RR O HR (IC 95%)	p
Variable principal:					
Nuevas fracturas vertebrales	86 (2,3)	264 (7,2)	4,8 (3,9 a 5,8)	0,32 (0,26 a 0,41)	<0,001
Variables secundarias:					
Fractura no vertebral	238 (6,5)	293 (8,0)	1,5 (0,3 a 2,7)	0,80 (0,67 a 0,95)	0,01
Fractura de cadera	26 (0,7)	43 (1,2)	0,3 (-0,1 a 0,7)	0,60 (0,37 a 0,97)	0,04
Otras variables de fracturas:					
Nueva fractura vertebral clínica	29 (0,8)	92 (2,6)	1,7 (1,1 a 2,3)	0,31 (0,20 a 0,47)	<0,001
Nueva fractura vertebral múltiple (≥2)	23 (0,6)	59 (1,6)	1,0 (0,5 a 1,5)	0,39 (0,24 a 0,63)	<0,001

Denosumab. Ensayo FREEDOM

de mandíbula. Por ello, lo deseable es que la duración del estudio fuera de más tiempo. Recientemente se ha publicado la continuación del ensayo FREEDOM con resultados a 5 años pero, desafortunadamente, a los tres años se hizo desaparecer el grupo placebo y a todos los pacientes de ambos grupos se les administró denosumab¹⁵. Por ello, no tenemos información válida sobre los efectos de denosumab a largo plazo.

Riesgo de sesgo del ensayo FREEDOM

Aunque no podemos saber cuál es el sesgo real en un estudio, hay aspectos del diseño, desarrollo y publicación de los datos que pueden aumentar el riesgo de sesgo de los resultados y conclusiones. El análisis de este riesgo de sesgo nos orienta sobre la credibilidad de los estudios¹⁶. En la publicación del ensayo no se ofrece información sobre la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni se aportan datos de pérdidas o abandonos. Sin embargo, en el informe de la EMA se puede encontrar alguna información al respecto. Quizás uno de los aspectos clave en la calidad de este estudio es que el ciego es inadecuado, ya que se reconoce que el comité de mo-

Violaciones del protocolo y manipulación de datos en el ensayo FREEDOM

En el ensayo FREEDOM ha sido sometido a 3 inspecciones, al menos, según consta en la documentación de la EMA¹² (pag 19, 20, 24 y 25). Una de ellas fue llevada a cabo por las autoridades de Lituania en un centro colaborador del ensayo en ese país. Las irregularidades observadas fueron de tal calibre que se decidió retirar a todos los pacientes del ensayo procedentes de este centro.

La EMA ordenó realizar inspecciones a otros dos centros participantes en el ensayo y a la CRO (*Contractual Research Organization*) a la que había sido subcontratada la puesta en marcha del ensayo y realizaba la evaluación de las radiografías y densitometrías. En los centros evaluados se encontraron graves violaciones al protocolo del ensayo. Entre ellas, se observó que se cambió el diagnóstico de fractura "incidente" a "prevalente" sin que hubiera ninguna prueba radiológica que lo justificase. Además, el diagnóstico de fractura se cambió a posteriori en 288 pacientes por un evaluador diferente a los médicos que hicieron el diagnóstico inicial. También se observó que, en

Denosumab. Ensayo FREEDOM

más del 75% de los pacientes, se cambió el “estatus de fractura” en el momento del cribado (si existía fractura previa o no). Inexplicablemente, los pacientes incluidos en los dos centros mencionados no se excluyeron del estudio y han sido considerados como datos válidos.

Por lo que respecta a la inspección a la CRO, se observaron irregularidades graves que ya habían

sido detectadas en una inspección previa y se comprobó que no se habían tomado medidas correctoras o que éstas eran insuficientes. Los contenidos de este informe no han sido publicados. La EMA recomienda que se siga inspeccionando a la CRO. Sorprendentemente, el informe concluye diciendo que “la re-inspección no será considerada en el informe de evaluación de Prolia (denosumab)”.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Bisfosfonatos vs no tto y fracturas de cadera

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 y 2010 (fract típicas y atípicas)

Suecia. Schilcher. N Engl J Med 2011 (fracturas típicas y atípicas)

España. Erviti J. BMJ Open 2013 (fract típicas)

España. Erviti J. BMJ Open 2013 (fract atípicas)

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 (fract típicas y atípicas)

20

	Alendronate exposed N=5,187	Matched controls N=10,374	p-value
Age	73.1 ± 8.5	73.1 ± 8.5	
Male sex	9.8%	9.8%	
Baseline spine fracture	406 (7.8%)	812 (7.8%)	
Baseline humerus fracture	615 (11.9%)	1230 (11.9%)	Matched
Baseline forearm fracture	1829 (35.3%)	3658 (35.3%)	
Baseline fracture, other	2337 (45.0%)	4674 (45.0%)	
Number of comedications	7.9 ± 5.9	6.1 ± 5.2	p<0.001
Charlson comorbidity index	0 (0-3)	0 (0-6)	P<0.001
Any oral glucocorticoid within last year	19.2%	4.6%	p<0.001

Table 2. Baseline demographics for the matched post-fracture cohorts.

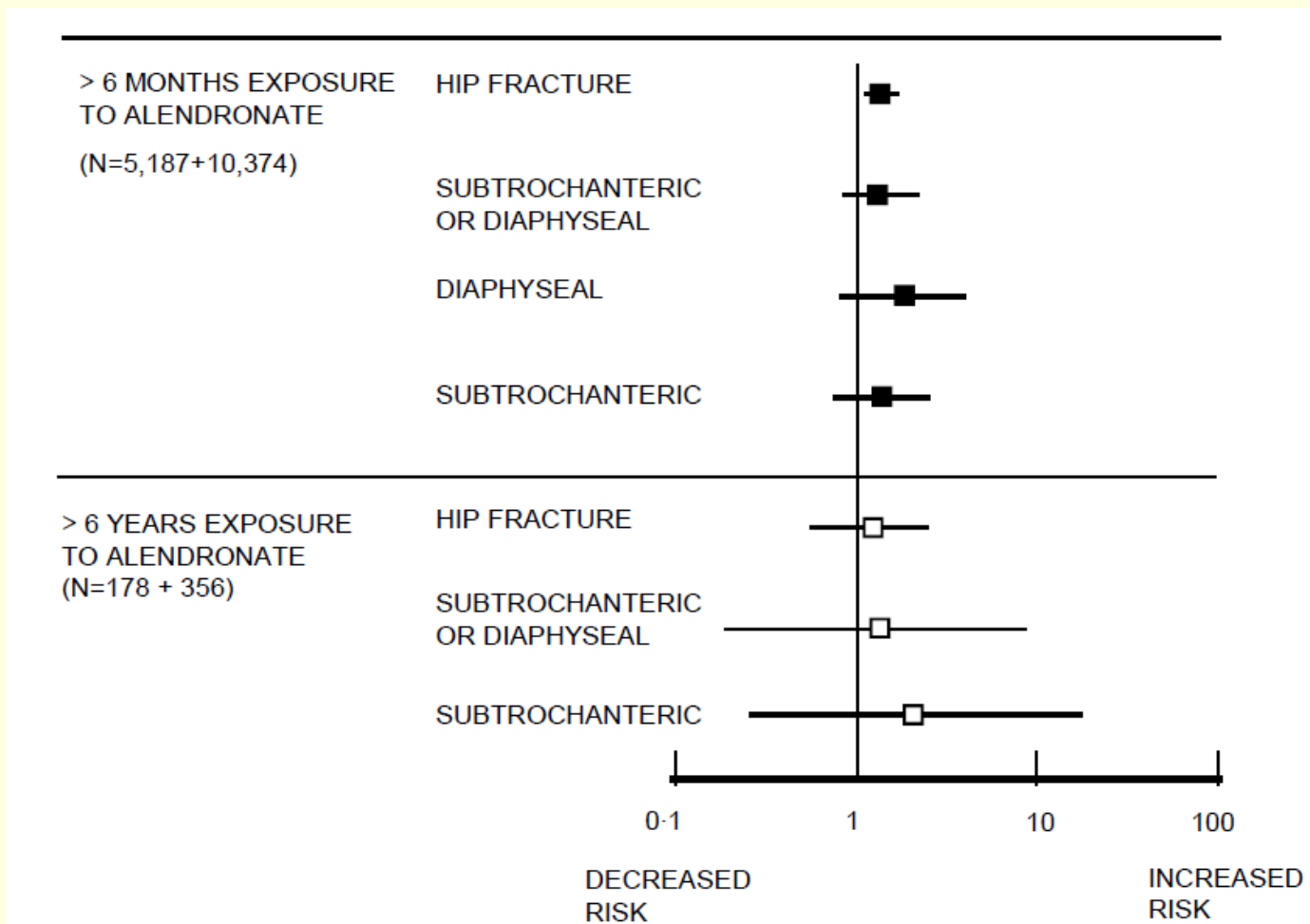
La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 (fract típicas y atípicas)

	Incident fracture			
	Subtroch (N=51)	Diaphyseal (N=29)	Diaphyseal or subtroch (N=76)	Hip (N=506)
Alendronate				
N	24	14	35	221
Absolute event rate (per 1000 patient years)	1.92	1.11	2.80	18.23
Untreated				
N	27	15	41	285
Absolute event rate (per 1000 patient years)	1.10	0.61	1.68	11.86
Association between alendronate use and fracture risk (HR and 95% CI)				
- Adjusted for age and sex	1.71 (0.98-2.96) p=0.06	1.79 (0.86-3.71) p=0.12	1.64 (1.05-2.58) p=0.03	1.50 (1.26-1.79) p<0.001
- Adjusted for age, sex, and baseline comorbidity ¹	1.40 (0.78-2.52) p=0.26	1.87 (0.88-3.97) p=0.10	1.46 (0.91-2.35) p=0.12	1.45 (1.21-1.74) p<0.001

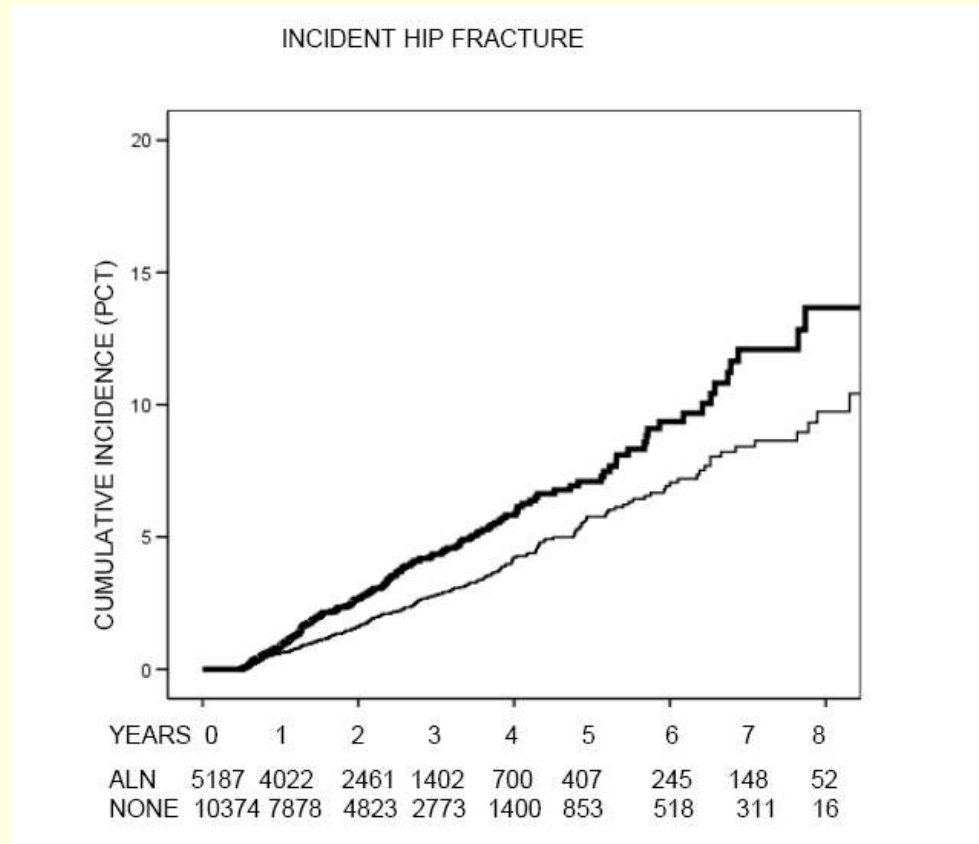
La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 (fract típicas y atípicas)



La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 (fract típicas y atípicas)



La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Dinamarca. Abrahamsen B. JBMR 2008 (fract típicas y atípicas)

The screenshot shows the MedPage Today website interface. At the top left is the MedPage Today logo. Below it is a search bar and navigation links for MedPage Today, MedPage Plus, and iSEEK. The date is Tuesday, March 03, 2009. A horizontal menu contains categories like MEETING COVERAGE, NEWS BY SPECIALTY, BLOGS, COLUMIS, WASHINGTON WATCH, STATE REQUIRED CME, MULTIMEDIA, SURVEYS, and OII DEMAND. Below the menu are social media and utility icons (Save, Print, Add Your Knowledge, Send, Email, etc.). The main content area features a breadcrumb trail: HOME > MEETING COVERAGE > ASBMR. The article title is "ASBMR: Alendronate Exonerated in 'Atypical' Femoral Fractures". The author is Michael Smith, North American Correspondent, MedPage Today, published September 15, 2008. A review by Robert Jasmer, MD, is also mentioned. An "AUDIO REPORT" section features a photo of Bo Abrahamsen, Ph.D., Associate Professor at Copenhagen University Hospital, Gentofte, Denmark. The text of the report states that atypical fractures of the femur do not appear to be triggered by the anti-osteoporosis drug alendronate (Fosamax), according to a Danish researcher. The risk was dismissed despite a large Danish registry cohort analysis showing that alendronate use was indeed significantly associated with an increased risk of atypical fractures, as

Stay Informed. Don't Miss Another Story

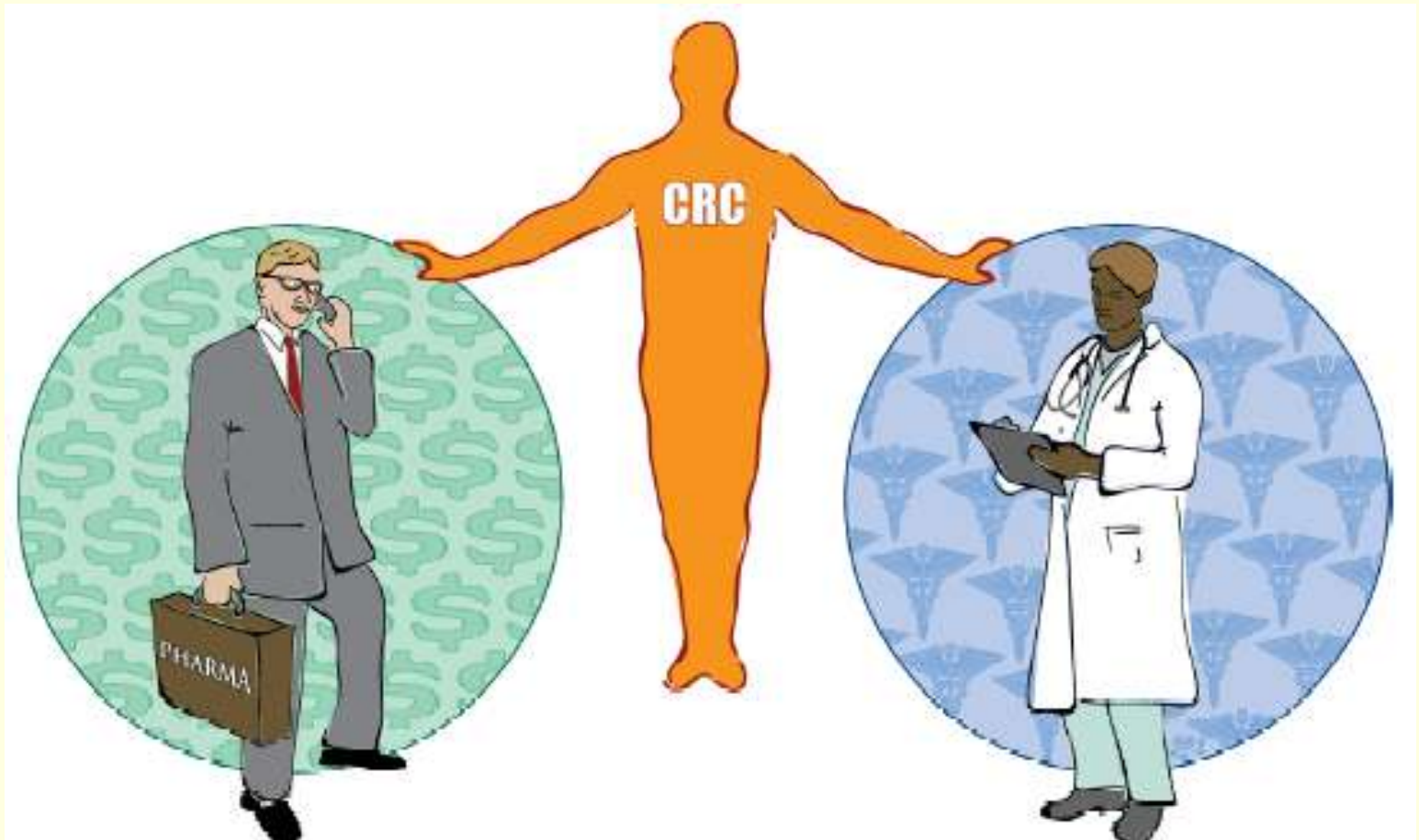
Email: **GO**

Receive a copy of our free medical news headlines. Delivered once each morning.

CME Spotlights | See Complete List >>

- Management of Pituitary Adenomas **more...**
- Core Concepts in Diabetes Education **more...**
- Management Strategies in Type 2 Diabetes: From Guidelines to Clinical Practice **more...**
- Optimizing Clinical Outcomes in Osteoporosis **more...**

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...



La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...



Plaza de la Paz, s/n - 31002 Pamplona
T 848429047 - F 848429010
farmacia.atprimaria@chavarra.es

bit

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra VOLUMEN 17, Nº 5 NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2009

Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?

Objetivo: Describir los efectos óseos asociados al uso de bisfosfonatos en relación con la prevención o inducción de fracturas. **Material y métodos:** Se seleccionaron los principales ensayos clínicos de corta y larga duración y estudios observacionales de larga duración publicados en Medline desde 1965

umen

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

TABLE 3.

TA
(pe
Fr
Su

H

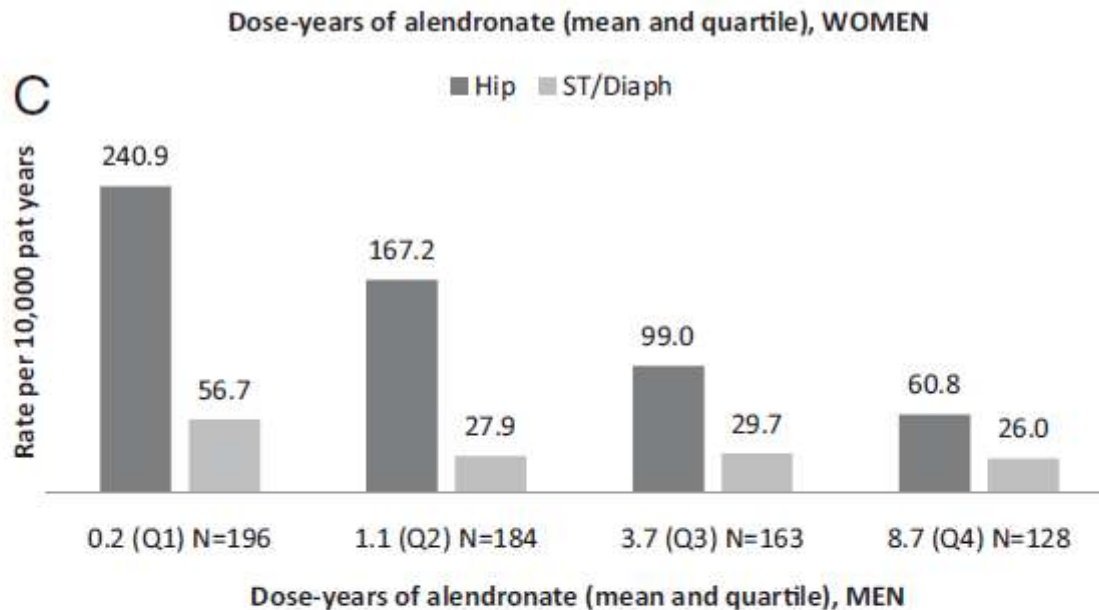


FIG. 2. Analysis of fracture incidence as a function of cumulative alendronate dose [quartiles (Q)]. This study population consisted of alendronate users with long-term observational data: treatment-naive patients without previous hip fracture, who began alendronate between January 1, 1996, and December 31, 1999 (n = 4854). There were 2466 deaths, the mean follow-up was 9.2 yr in survivors and 6.6 yr in the total cohort. The mean cumulative doses were 65 (Q1), 389 (Q2), 1357 (Q3), and 3172 (Q4) DDD. This corresponds to the amount of alendronate taken in 2 months, 1.1 yr, 3.7 yr, and 8.7 yr in a subject with 100% refill compliance or 2.5 months, 1.4 yr, 4.6 yr, and 10.9 yr at 80% refill compliance.

ted^a

-2.69)
1.97)

-1.64)
1.02)

^c Adjusted for comedications

rof

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Suecia. Schilcher. N Engl J Med 2011 (fract típicas y atípicas)

Suecia. Schilcher. N Engl J Med 2011 (fract típicas y atípicas)

ons both with patients with other types of fractures and with the general population. We conducted analyses of the type of bisphosphonate, the duration of treatment, and how often the drug was used, and in the analyses also considered the concomitant use of other drugs and coexisting conditions. It has been proposed that glucocorticoids and proton-pump inhibitors are likely to contribute to the risk of atypical fractures,^{3,9} but our data suggest that this is not the case.

The risk of atypical fractures decreased more rapidly after drug withdrawal than would be expected, given the prolonged presence of the drug in the bone. This observation and the increased risk during the first year of treatment are difficult to reconcile with the etiologic hypothesis that atypical fractures are a consequence of increased age-related loss of cortical bone because of reduced remodeling. Thus, the pathogenic role of bisphosphonates

use. Third, results adjusted for coexisting conditions and the use of other drugs were based on the case-control analysis only. Fourth, the study was performed in women and in a Northern European country, limiting the generalizability to men and other ethnic groups. Finally, no data were available to evaluate whether the risk of atypical fracture was dependent on bone density.

We conclude that the absolute risk of atypical fracture associated with bisphosphonates for the individual patient with a high risk of osteoporotic fractures is small as compared with the beneficial effects of the drug.

Dr. Aspenberg reports receiving consulting fees from Eli Lilly and Amgen and grant support to his institution, Linköping University, from Eli Lilly and Amgen, as well as holding stock in AddBIO, a company trying to commercialize a method for bisphosphonate coating of implants to be inserted in bone, and holding a patent for this method. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.



Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study

Juan Erviti,¹ Álvaro Alonso,^{2,3} Javier Gorricho,¹ Antonio López¹

To cite: Erviti J, Alonso Á, Gorricho J, *et al.* Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013;**3**:e002084. doi:10.1136/bmjopen-2012-002084

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002084>).

Received 10 September 2012

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between the long-term use of bisphosphonates and the risk of hip fracture compared to never use among women aged 65 years or older.

Design: Case-control study nested in a cohort.

Setting: General practice research database operated by the Spanish Medicines Agency.

Participants: Cases of hip fracture were defined as women aged 65 years or older with a validated first diagnosis of hip fracture between 2005 and 2008. Five controls free of hip fracture were matched on age and calendar-year with each case.

Interventions: Information on bisphosphonate use, hip fractures, comedication and comorbidities was collected.

Primary outcomes: Hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users.

ARTICLE SUMMARY

Article focus

- The hypothesis of this study is that oral bisphosphonates may not be effective in reducing hip fracture risk in clinical practice in long-term use.

Key messages

- Ever use of oral bisphosphonates was not associated with a decreased risk of hip fracture in women aged 65 or older as compared to never use.
- No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment.
- When treatment duration is analysed as time since first prescription, a statistically significant increased risk for hip fracture was observed in

Figure 1 Selection of study population.

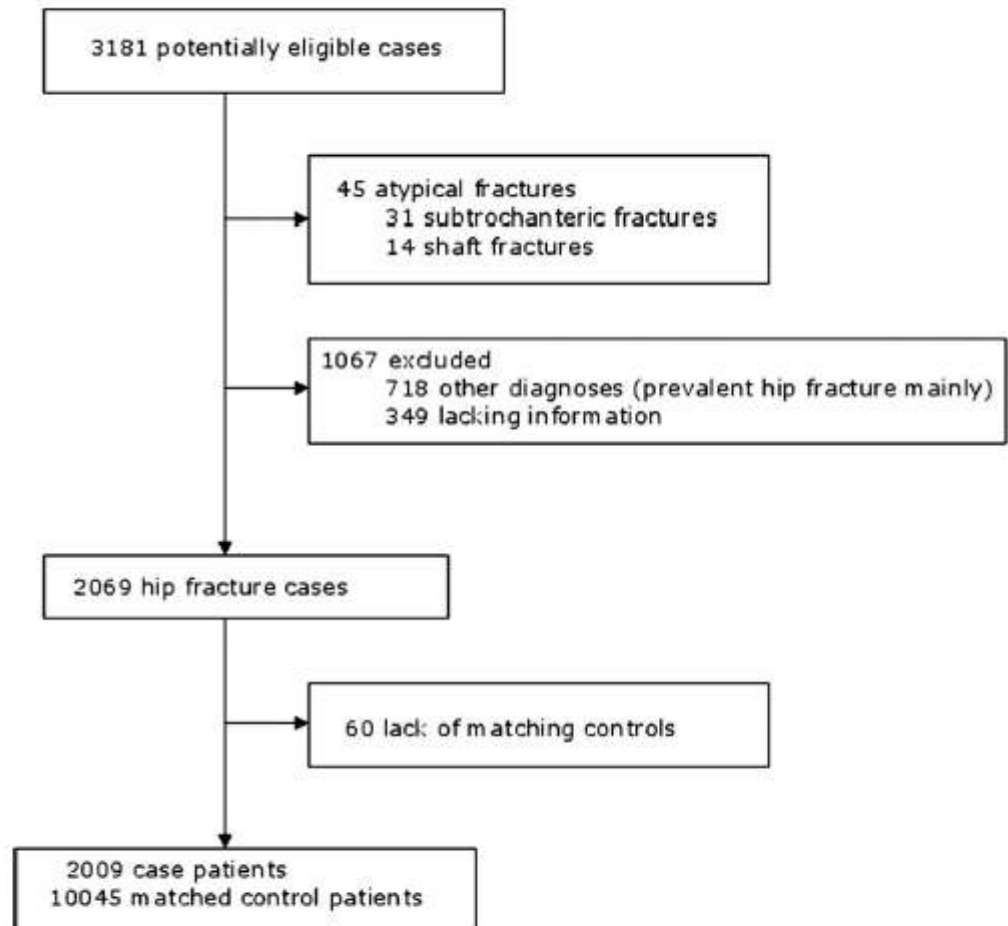


Table 1 Characteristics of cases and controls

	Cases	Controls	p Value*
N	2009	10045	
Age (years)	82.4 (6.6)	82.4 (6.6)	1.00
Smoking (%)			0.001
Non-current smoker	69.5	73.4	
Current smoker	2.7	2.0	
Not recorded	27.8	24.6	
Alcoholism (%)	0.4	0.2	0.30
Body mass index (kg/m ²)	27.2 (5.0)	29.0 (5.0)	<0.0001
<20 kg/m ² (%)	2.7	1.0	<0.0001
20–<25 kg/m ² (%)	17.6	12.2	
25–<30 kg/m ² (%)	25.5	28.9	
≥30 kg/m ² (%)	19.8	30.8	
Not recorded (%)	34.4	27.1	
Comorbidities (%)			
Previous fracture	17.2	10.1	<0.0001
Kidney disease	4.9	3.6	0.006
Malabsorption	2.3	2.1	0.54
Stroke	10.7	6.2	<0.0001
Dementia	14.6	6.2	<0.0001
Rheumatoid arthritis	2.3	1.3	0.0006
Diabetes	22.2	17.7	<0.0001
Epilepsy	1.4	0.9	0.03
Parkinson's disease	4.9	1.9	<0.0001
Thyroid disease	10.2	10.8	0.47
Use of medication (%)			
PPI or H2 receptor blocker	38.2	34.0	0.0004
Anxiolytic	29.1	24.8	<0.0001
Antidepressants	22.6	13.8	<0.0001
Antihypertensives	56.8	61.6	<0.0001
Corticosteroids	8.0	7.4	0.33
Sedatives	11.8	9.3	0.0006
Raloxifene	0.3	0.5	0.14
Hormone replacement therapy	0.0	0.0	1.00
Thiazolidinedione	0.3	0.2	0.43

Values correspond to the percentage or means (SD).

*p Values calculated from χ^2 test for categorical values and Student's t test for continuous variables.

PPI, proton pump inhibitors.

Table 2 Association of any bisphosphonate use with the risk of hip fracture

n (%)	Cases n (%)	Controls Mean (SD)	Average cumulative duration (days) Mean (SD)	Time since first BP prescription (days) OR (95% CI)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2
Use						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Ever use	283 (14.1)	1207 (12.0)	600 (556)	968 (622)	1.21 (1.05 to 1.39)	1.09 (0.94 to 1.27)
Timing						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Past use	111 (5.5)	347 (3.5)	315 (415)	1164 (601)	1.63 (1.31 to 2.04)	1.50 (1.19 to 1.89)
Recent use	43 (2.1)	127 (1.3)	515 (521)	774 (599)	1.74 (1.22 to 2.47)	1.34 (0.92 to 1.95)
Current use	129 (6.4)	733 (7.3)	769 (563)	903 (612)	0.90 (0.74 to 1.10)	0.84 (0.68 to 1.03)
p for trend					0.54	0.53
Duration						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
(≤30 days)						
>30 days to	139 (6.9)	533 (5.3)	147 (106)	687 (590)	1.34 (1.10 to 1.63)	1.20 (0.97 to 1.47)
≤1 year						
>1 to ≤3 years	92 (4.6)	458 (4.6)	684 (211)	956 (419)	1.03 (0.82 to 1.30)	0.94 (0.74 to 1.20)
>3 years	52 (2.6)	216 (2.2)	1566 (375)	1698 (437)	1.25 (0.91 to 1.70)	1.15 (0.82 to 1.60)
p for trend					0.16*	0.63*
Time since first BP use						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
(≤30 days)						
>30 days to	41 (2.0)	222 (2.2)	140 (99)	194 (103)	0.95 (0.67 to 1.33)	0.85 (0.60 to 1.21)
≤1 years						
>1 to ≤3 years	120 (6.0)	546 (5.4)	454 (299)	727 (209)	1.13 (0.92 to 1.38)	1.02 (0.82 to 1.26)
>3 years	122 (6.1)	439 (4.4)	990 (660)	1618 (445)	1.44 (1.17 to 1.78)	1.32 (1.05 to 1.65)
p for trend†					0.0008	0.03

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

*Modelled as the median duration of use in each category.

†Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription (0 for no users).

BP, bisphosphonate.

Table 3 Risk of hip fracture by time since first prescription for bisphosphonates

	Cases n (%)	Controls n (%)	Average cumulative duration (days) Mean (SD)	Time since first BP prescription (days) Mean (SD)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)
Time since first BP use						
>30 days to	41 (14.5)	222 (18.4)	157 (133)	194 (103)	1 (ref)	1 (ref)
≤1 year						
>1 to	120 (42.4)	546 (45.2)	535 (451)	727 (209)	1.23 (0.68 to 2.23)	1.49 (0.71 to 3.13)
≤3 years	122 (43.1)	439 (36.4)	1138 (873)	1618 (445)	1.79 (0.94 to 3.40)	2.21 (0.96 to 5.09)
>3 years						
p for trend*					0.03	0.03

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

*Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription.

BP, bisphosphonate.

Table 4 Association of ever use of individual bisphosphonates with the risk of hip fracture

	Cases n (%)	Controls n (%)	Average duration (days)	Time since first prescription (days)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)
Never use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Alendronate	128 (6.4)	598 (6.0)	599 (566)	956 (603)	1.10 (0.90 to 1.34)	0.99 (0.81 to 1.22)
Risedronate	95 (4.7)	438 (4.4)	508 (459)	822 (503)	1.12 (0.89 to 1.41)	1.02 (0.81 to 1.30)
Etidronate	19 (1.0)	63 (0.6)	818 (629)	1478 (746)	1.55 (0.92 to 2.59)	1.56 (0.91 to 2.65)
Ibandronate	7 (0.4)	9 (0.1)	161 (137)	239 (151)	4.18 (1.55 to 11.2)	3.67 (1.31 to 10.3)
Switcher	34 (1.7)	99 (1.0)	898 (676)	1397 (714)	1.80 (1.21 to 2.68)	1.63 (1.07 to 2.47)

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, and alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Open Access

Research



Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study

Juan Erviti,¹ Álvaro Alonso,^{2,3} Belén Oliva,⁴ Javier Gorricho,¹ Antonio López,¹ Julia Timoner,⁴ Consuelo Huerta,⁴ Miguel Gil,⁴ Francisco De Abajo^{4,5}

To cite: Erviti J, Alonso Á, Oliva B, *et al.* Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between bisphosphonate use and the risk of atypical femoral fractures among women aged 65 or older.

ARTICLE SUMMARY

Article focus

■ The hypothesis of this study is that oral bispho-

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Table 2 Association of any bisphosphonate use with the risk of atypical femoral fracture

	Cases	Controls	Average cumulative duration (days)	Time since first bisphosphonate prescription (days)	Model 1	Model 2
	n (%)	n (%)	Mean (SD)	Mean (SD)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Use						
No use	31 (70.5)	197 (89.5)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Ever use	13 (29.6)	23 (10.5)	658 (538)	1007 (708)	3.63 (1.64 to 8.02)	4.30 (1.55 to 11.9)
Timing						
No use	31 (70.5)	197 (89.5)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Past use	3 (6.8)	6 (2.7)	567 (569)	1655 (772)	3.16 (0.76 to 13.0)	4.43 (0.62 to 31.9)
Recent use	1 (2.3)	2 (0.9)	299 (199)	448 (87)	4.89 (0.27 to 87.1)	3.40 (0.03 to 384)
Current use	9 (20.5)	15 (6.8)	737 (546)	835 (566)	3.76 (1.51 to 9.36)	4.29 (1.39 to 13.3)
Duration						
No use	31 (70.5)	197 (89.6)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 year	4 (9.1)	8 (3.6)	156 (100)	675 (731)	3.27 (0.92 to 11.7)	2.55 (0.47 to 13.7)
>1–≤3 year	4 (9.1)	12 (5.5)	622 (213)	967 (673)	2.01 (0.58 to 6.92)	1.68 (0.36 to 7.85)
>3 year	5 (11.4)	3 (1.4)	1485 (341)	1587 (346)	9.18 (2.12 to 38.9)	31.9 (4.05 to 251)
p for trend*					0.002	0.0007
Time since first bisphosphonate prescription						
No use	31 (70.5)	197 (89.6)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
<1 year	3 (6.8)	2 (0.9)	142 (120)	150 (130)	10.0 (1.6 to 62.0)	4.98 (0.56 to 44.2)
1–<3 year	4 (9.1)	13 (5.9)	446 (230)	659 (180)	1.94 (0.56 to 6.76)	1.72 (0.36 to 8.34)
≥3 year	6 (13.6)	8 (3.6)	1100 (582)	1737 (540)	4.71 (1.52 to 14.6)	9.46 (2.17 to 41.3)
p for trend†					0.03	0.01

Model 1: Conditional logistic regression model adjusted for matching variables.

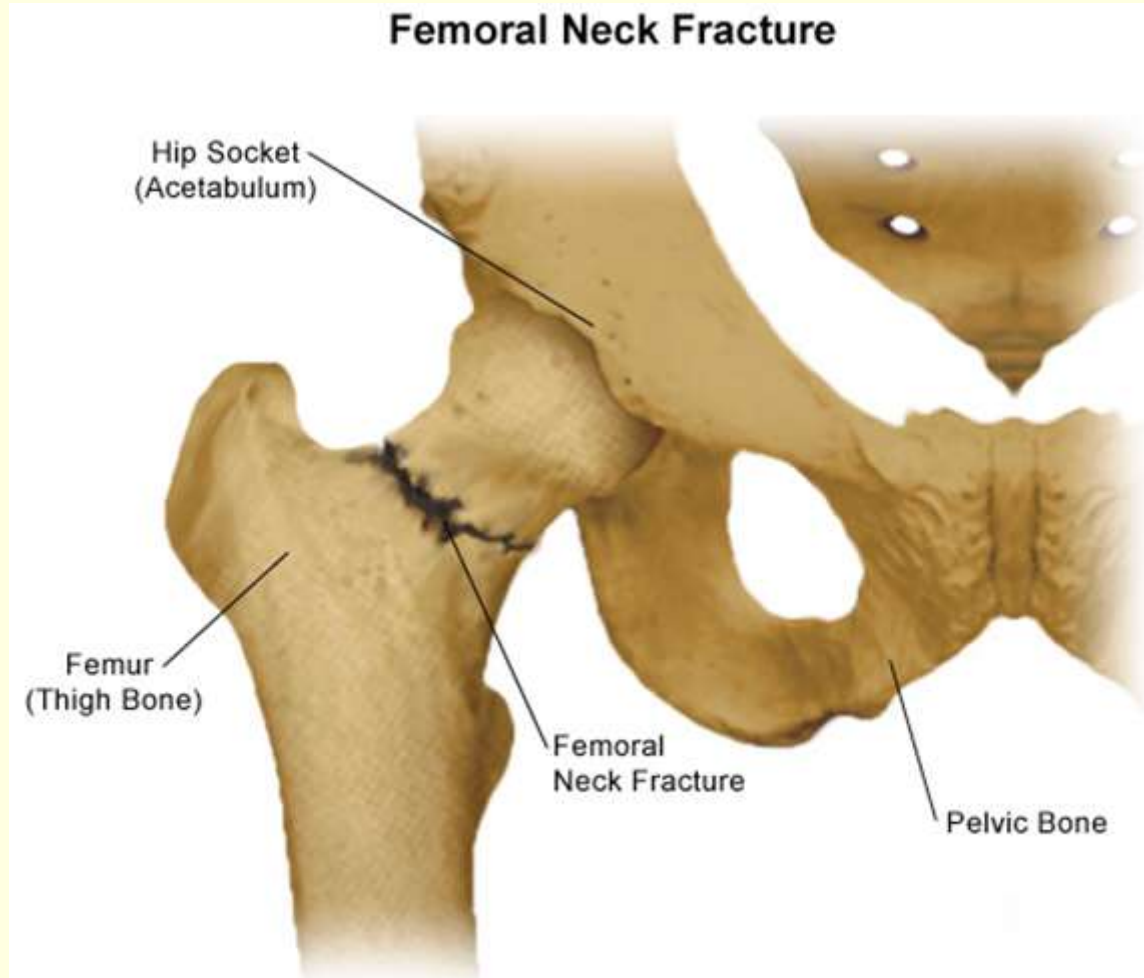
Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for matching variables, smoking, alcoholism, BMI, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson disease, thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

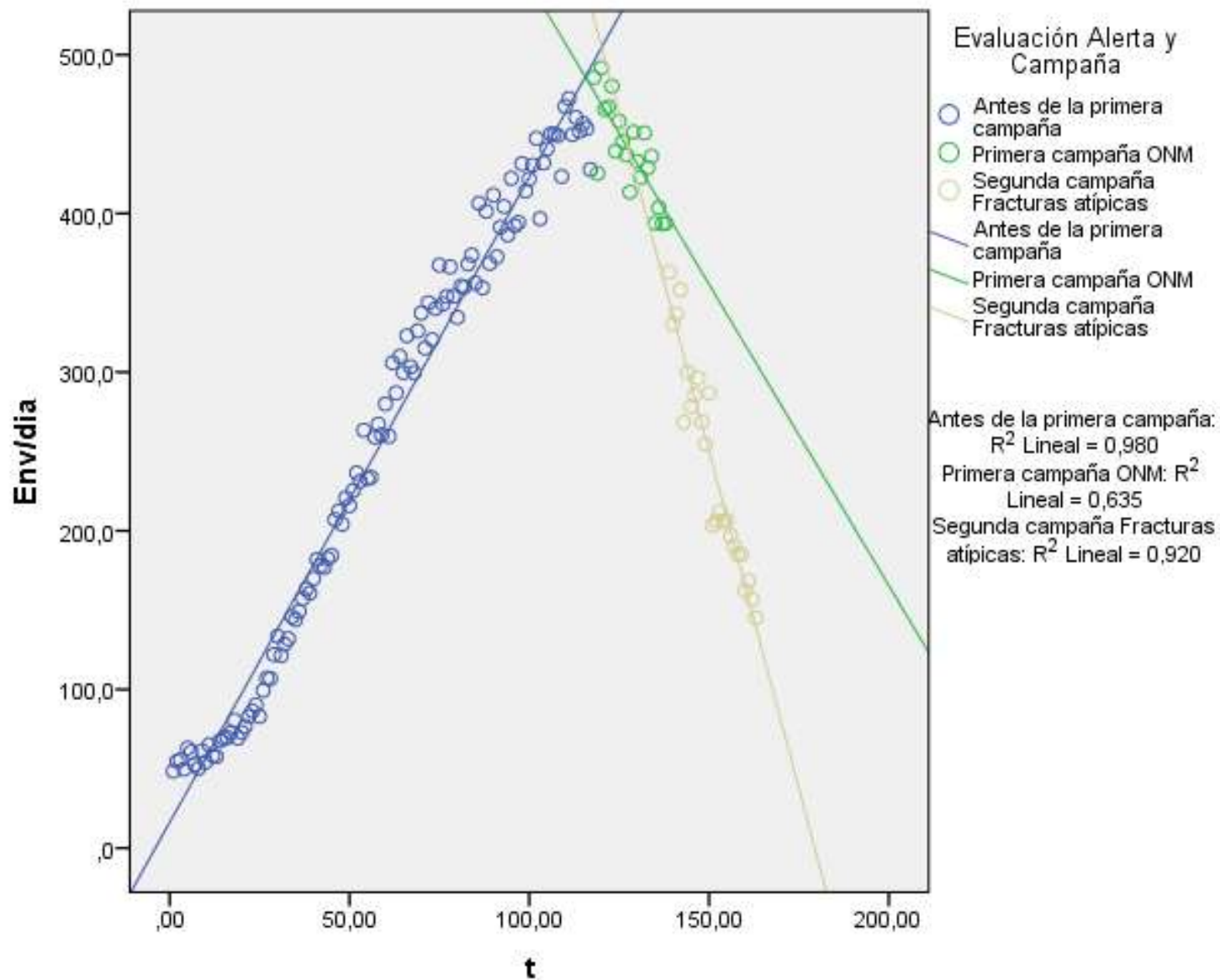
*Modelled as the median duration of use in each category.

†Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription (0 for no users).

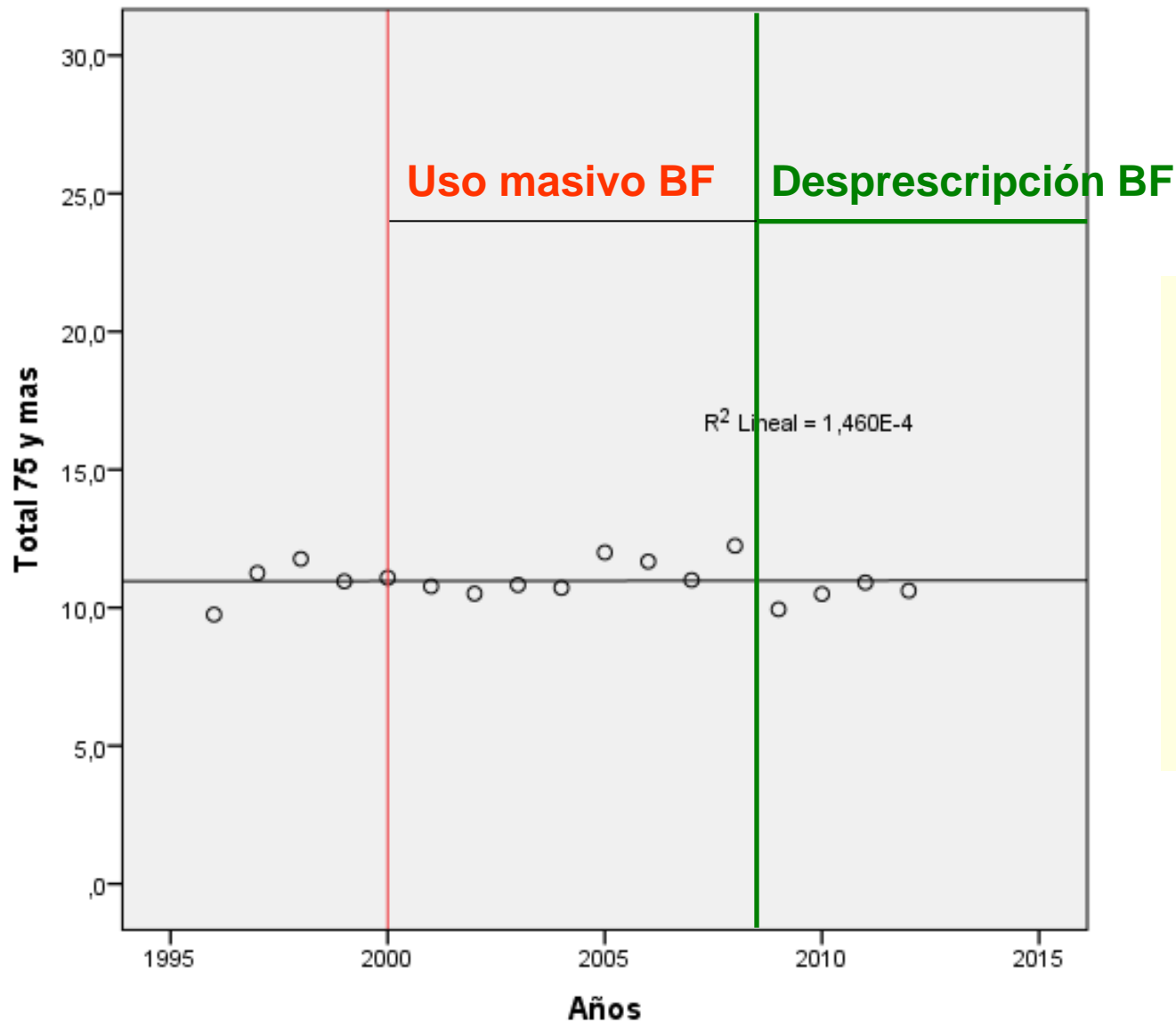
BMI, body mass index; PPI, proton pump inhibitor.

La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...





¿Y que pasa con las fracturas de cadera?



Tasa de fractura de cadera en Navarra en personas mayores de 75 años

BISFOSFONATOS Y OSTEOPOROSIS

¿QUÉ SON LOS BISFOSFONATOS?

Los bisfosfonatos son medicamentos indicados para la osteoporosis. Su finalidad es evitar las fracturas de los huesos. Como todos los medicamentos, no están exentos de riesgos.

Los más conocidos son el ácido alendrónico (Fosamax®, Fosavance®, Ácido alendrónico EFG), ácido risedrónico (Actonel®, Acrel®, Miosen®, Risedronato EFG) y el ácido ibandrónico (Bonviva®, Bondenza® y Bondronat®).

NO MÁS DE 5 AÑOS

A largo plazo (más de 5 años), los bisfosfonatos no han conseguido demostrar un beneficio claro y entonces los riesgos serían mayores que los beneficios.

Tampoco hay constancia de que cambiar a otro medicamento pueda ser beneficioso.

En personas de menos de 70 años existe un riesgo muy bajo de fractura de cadera.

Una dieta con el aporte suficiente de calcio y un estilo de vida saludable son las mejores recomendaciones para garantizar la salud de sus huesos.

Para evitar caídas, use gafas bien graduadas, tenga cuidado con las alfombras y otros elementos del hogar que puedan provocar un accidente en casa.

**PREVENIR
LAS CAIDAS
ES LA MEJOR
MANERA
DE EVITAR
FRACTURAS
DE CADERA**



La historia de los efectos óseos de los bisfosfonatos...

Muchas gracias!