

DESCANSO EN EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS: QUIÉN, CUÁNDO Y POR CUÁNTO TIEMPO

Joan Costa i Pagès. Médico y farmacólogo clínico.
Miembro de la Comisión de Información Terapéutica
Servei Català de la Salut

Resumen

Los bifosfonatos son la base en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Son generalmente seguros y bien tolerados, pero se ha generado preocupación sobre los efectos adversos relacionados con su uso a largo plazo, es decir, la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas de fémur. Para la mayoría de las pacientes con riesgo elevado de fractura, los beneficios del tratamiento pueden superar con creces estos riesgos serios, pero poco frecuentes. Los bifosfonatos se acumulan en el hueso con un efecto protector que puede persistir después de suspender este medicamento, por lo cual es razonable considerar un descanso en el tratamiento*. Existe considerable controversia sobre la duración óptima del tratamiento y de su descanso, éstos deben basarse en el juicio clínico y la evaluación individual del riesgo y del beneficio.

Palabras claves: bifosfonatos, descanso en el tratamiento, fracturas.

Introducción

En los últimos 18 años, la terapia con bifosfonatos por vía oral se ha convertido en el pilar del tratamiento farmacológico en pacientes con osteoporosis, especialmente desde que se dieron a conocer los riesgos asociados al tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas. La comercialización de formas de administración (semanal, mensual y anual) y la ampliación de sus indicaciones (tratamiento coadyuvante en algunos tipos de cáncer), también podría haber influido en la mayor utilización de este grupo de fármacos.

Su uso en la osteoporosis se basa en la evidencia generada por ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y fue bien recopilada en las revisiones Cochrane del año 2008.^{1,2,3} Estos fármacos pueden disminuir la

incidencia del riesgo relativo de fracturas en un 16% hasta un 47%, dependiendo del fármaco y según la zona afectada.⁴ En un metanálisis, se mostró que las pacientes seguidas en cohortes observacionales a gran escala lograron una disminución en la incidencia de fracturas (*odds ratio* (OR) = 0,762 [0,680-0,855]), comparable a la observada en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (OR = 0,797 [0,748-0,850]).⁵ Sin embargo, este metanálisis se centró en las pacientes consideradas altamente cumplidoras con una tasa de posesión de medicación (medication possession rate** [MPR]) del 80-90% y/o un uso continuo de la medicación. En la práctica clínica, muchas pacientes no cumplen las recomendaciones y, para mejorar la comodidad y minimizar los efectos secundarios de la dosificación diaria con bifosfonatos orales, ha habido un cambio prácticamente universal de la dosificación diaria a la dosis semanal de alendronato y risedronato. Sin embargo, se estima que menos del 40% de las pacientes con prescripción de bifosfonatos los toman de forma adecuada.⁴

No es objeto de este Boletín revisar en profundidad el mecanismo de acción de los bifosfonatos y su efecto sobre la fisiología ósea. Aquellos lectores interesados pueden dirigirse a algunas de las revisiones recientes.^{6,7} Pero sí nos interesa conocer que uno de los propósitos de la remodelación ósea es regenerar el hueso y reparar el daño microscópico acumulado en su estructura. Es un concepto erróneo pensar que los bifosfonatos generan hueso, lo que realmente hacen estos fármacos es inhibir la resorción ósea y, con su uso continuado, el hueso se vuelve más denso dado que la matriz ósea se ve reforzada por cristales minerales.⁸ Un hueso más denso no es sinónimo de más resistencia, puede ser de mayor fragilidad, tal y como se demostró en un ensayo clínico con fluor.⁹ Lógicamente, pues, hay que considerar y remarcar que el tratamiento con bifosfonatos durante períodos prolongados puede tener repercusiones negativas sobre la remodelación ósea.

Los efectos en la remodelación ósea con el uso de bifosfonatos son reflejados por los cambios en los marcadores de la resorción y formación ósea más utilizados en el ámbito científico. Los niveles de mar-

* Corresponde al término anglosajón drug holidays

** Método de cálculo de la adherencia mediante el uso de datos administrativos. Mide el porcentaje de tiempo durante el cual un paciente tiene acceso a la medicación.

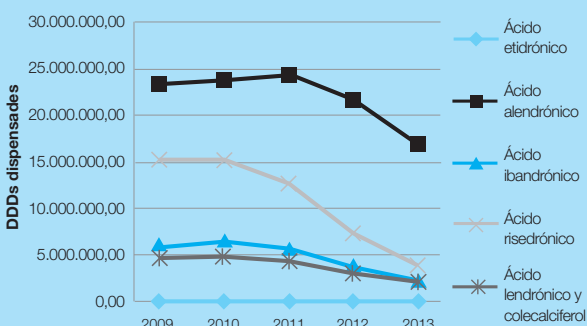
cadadores de la resorción ósea telopéptido N terminal (NTX) y telopéptido C colágeno tipo I (CTX) disminuyen rápidamente y permanecen bajos. Los marcadores de formación ósea propéptido aminoterminal del colágeno tipo I, la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina disminuyen gradualmente durante 3 a 6 meses y después se mantienen bajos.¹⁰

En los últimos años, se han descrito fracturas femorales atípicas (FFA) en pacientes tratados con bifosfonatos, que han generado interés y preocupación al verse como una posible manifestación clínica de un “hueso congelado”, debido a la inhibición del recambio óseo y de la reducción de la resistencia ósea. Estas fracturas tienen características clínicas y radiológicas peculiares y llamativas. Se producen en la región subtrocantérica lateral o diafisaria del fémur y son típicamente transversales o ligeramente oblicuas, se caracterizan radiológicamente por el engrosamiento difuso del córtex femoral. También hay presencia de dolor y falta de traumatismos previos a la fractura, las cuales pueden ser completas o incompletas, y pueden ser bilaterales en un 28,2% de los casos.^{12,13} Se ha estimado una incidencia de una fractura atípica subtrocantérica anual por cada 1.000 pacientes tratadas.¹⁴ Acabaremos de revisar esta problemática en el apartado de riesgos.

Uso en Cataluña de bifosfonatos durante los años 2009 a 2013

En las figuras 1 y 2 se pueden ver la evolución y los datos absolutos de dispensación en DDD y utilización en DHD de los bifosfonatos para la osteoporosis durante los años 2009-2013 en Cataluña (se han restado las DDD y DHD de aquellos fármacos con otras indicaciones, como por ejemplo la enfermedad de Paget y la terapia antineoplásica). En la evolución se observa una caída casi del 50% en su consumo y uso, consecuencia probablemente de las alertas aparecidas y de las medidas de mejora en su uso establecidas por el sistema sanitario.

Figura 1 Evolución y datos absolutos de dispensación ambulatoria en DDS de los bifosfonatos para osteoporosis durante los años 2009 a 2013



*Se excluye el ácido zoledrónico para ser de dispensación hospitalaria. Datos cedidos por el Servicio Catalán de la Salud (CatSalut).

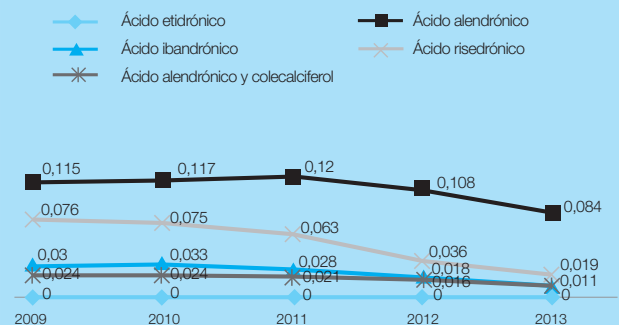
Evidencia científica sobre la eficacia en el tratamiento a largo plazo

Casi todos los datos sobre seguridad y eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis son de mujeres menopáusicas que los tomaron durante menos de 5 años.^{15,16,17,18,19} Hay escasa evidencia para guiar a los médicos sobre la duración del tratamiento con bifosfonatos más allá de 5 años. Un estudio con poder marginal no mostró diferencias en las tasas de fractura entre las mujeres que siguieron tomando alendronato y aquellas que lo interrumpieron después de 5 años (ver tabla 2).²⁰ Hay evidencia acumulada que demuestra que el riesgo de fractura atípica de fémur se incrementa después de 5 años de administración continuada de bifosfonatos.¹⁰

Los bifosfonatos pueden permanecer unidos al hueso durante muchos años; aquellos con una mayor afinidad de unión (ácido zoledrónico > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato) poseen una persistencia esquelética más larga.²¹ En consecuencia, después de la interrupción del tratamiento, el bifosfonato unido proporciona una acción farmacológica durante años,²¹ en contraste con otras terapias anti-resortivas en las que se pierde rápidamente el efecto después de su suspensión (denosumab, estrógenos, raloxifeno y calcitonina).²² Con el aumento del riesgo relacionado con el uso a largo plazo de los bifosfonatos, han surgido preguntas en referencia a la aplicabilidad del descanso del tratamiento para minimizar la exposición y evitar los efectos adversos potenciales, manteniendo mientras tanto un cierto grado de eficacia antifractura a través de la actividad anti-resortiva residual del bifosfonato retenido.

En la tabla 1 se representan los estudios observacionales con bifosfonatos, en los que se pueden apreciar los cambios en la tasa de incidencia de fracturas en las pacientes que continuaron tomando bifosfonatos, y también las comparaciones de las tasas de fractura de estudios en los que las pacientes los dejaron de tomar.

Figura 2 Evolución y datos de utilización ambulatoria en DHD de los diferentes bisfosfonatos para osteoporosis durante los años 2009 a 2013



* Se excluye el ácido zoledrónico para ser de dispensación hospitalaria. Datos cedidos por el Servicio Catalán de la Salud (CatSalut).

Tabla 1. Estudios observacionales sobre la incidencia de fracturas en pacientes que continuaron el tratamiento con bifosfonatos comparado con aquellas que los dejaron de tomar.

Estudios observacionales	Participantes y características	Duración del tratamiento	Objetivo y resultados
Curtis et al²³ 2008	9.063 mujeres	≤ 2 años 3 años	<i>Riesgo de fractura de cadera después de la interrupción de bifosfonato.</i> Las que dejaron el tratamiento antes de los 2 años tienen tasas más elevadas de fractura de cadera que las pacientes cumplidoras. Las que tomaron bisfosfonatos durante 3 años y después los pararon tenían una tasa de fractura de cadera durante el año siguiente parecida a la de las que siguieron tomándolos.
Meijer et al²⁴ 2008	Base de datos de 14.760 mujeres, nuevas usuarias. Incluidas 387 con fractura que cumplían criterios de inclusión y 3.950 controles	1-2 años 3-4 años 5-6 años	<i>Relación entre la duración del cumplimiento en el uso de bifosfonatos y el riesgo de fracturas osteoporóticas comparado con la duración < 1 año (grupo control).</i> Disminución riesgo fracturas 12% (OR = 0,88 [0,66-1,18]). Disminución riesgo fracturas 46% (OR = 0,54 [0,35 a 0,84]). No disminución riesgo fracturas (OR = 1,12 [0,66-1,88]).
Mellström et al²⁵ 2004	Extensión no controlada de 2 años de un estudio previo (controlado de 5 años de risedronato frente placebo – Reginster et al.) ²⁶ , 164 mujeres (81 con secuencia placebo/risedronato y 83 risedronato - 68 completaron los 7 años).	6-7 años (2 años añadidos a los 5 iniciales)	<i>Evaluación de fracturas vertebrales y no vertebrales.</i> La incidencia de fracturas vertebrales no cambió en el grupo de risedronato 7 años durante los 6-7 años en comparación con los 4-5 años, mientras que se observó una reducción significativa en el grupo placebo que cambió a tratamiento con risedronato durante los 6-7 años. La incidencia de fracturas no vertebrales fue del 7,4% y del 6,0% en los grupos placebo/risedronato y risedronato, respectivamente. Se aprecian aumentos significativos en la DMO y disminución en los marcadores de recambio óseo después de 7 años de tratamiento con risedronato.
Bone et al²⁷ 2004	Extensión no controlada de 10 años de un estudio previo (controlado de 3 años con 3 dosis de alendronato frente placebo), 398 mujeres incluidas, 164 permanecieron 8-10 años en las dosis de 5 y 10 mg.	10 años	<i>Investigar los efectos del tratamiento prolongado con alendronato, así como los efectos durante los 5 años posteriores a su interrupción.</i> Durante los años 8 a 10, la densidad mineral ósea de la columna vertebral aumentó en un 2%; no se apreciaron cambios en cadera o a nivel global. La tasa de fracturas no vertebrales fue similar en los años 0 a 3 y en los años 6 a 10. La interrupción de alendronato provocó la pérdida gradual de sus efectos sobre marcadores de remodelación ósea.

Estos estudios nos proporcionan pruebas débiles sobre la continuidad de la eficacia una vez suspendido el tratamiento. También, en alguno de ellos se pueden ver los efectos de la duración sobre los marcadores óseos. El segundo estudio de la tabla muestra la no-disminución del riesgo en aquellas mujeres que se trataron durante 5-6 años. El tercer estudio deja entrever que no hubo cambios en la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo de risedronato 7 años durante los 6-7 años en comparación con los 4-5 años. El estudio no incluyó a las pacientes que tomaron risedronato durante los 5 años iniciales y después lo interrumpieron.

Efectos adversos que pueden sufrir los pacientes en tratamiento crónico

Estudios epidemiológicos retrospectivos identificaron una posible relación de las fracturas femorales atípicas (FFA) con el uso de bifosfonatos orales, especialmente durante tratamientos prolongados.¹¹ La *American Society of Bone and Mineral Research*, la *European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis* y la *International Osteoporosis Foundation* publicaron los correspondientes comunicados que trataban de resumir los datos existentes para definir la

FFA. Estas sociedades han definido criterios mayores y menores de diagnóstico para identificar FFA, pero los factores de riesgo para el desarrollo de estas fracturas aún no se han definido.¹² En 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA), en respuesta a los informes de los acontecimientos adversos poco frecuentes, pero graves, asociados a los bifosfonatos, realizó una revisión sistemática de la eficacia a largo plazo con estos fármacos.³⁰ Posteriormente a esta revisión, aún aparecen referencias relacionadas con estudios observacionales que analizan este tipo de fracturas,³¹ aunque algunos de los autores han considerado que su número absoluto es muy reducido (32 casos por millón años-persona).¹³

Los tres estudios^{20, 27, 28} (véase tabla 2) eran extensiones de los ensayos iniciales de registro en los que se habían reclutado mujeres posmenopáusicas con fracturas y puntuación T-score de densidad mineral ósea baja (-1,5 o menos). La continuación del tratamiento más allá de 5 años condujo al mantenimiento de la densidad mineral ósea en el cuello femoral y nuevos aumentos en la densidad mineral ósea en la columna lumbar. En las pacientes que cambiaron a placebo, la densidad mineral ósea en el cuello femoral disminuyó modestamente durante los primeros 1 y 2 años, luego se estabilizó.

Tabla 2. Estudios de descanso en el tratamiento con bifosfonatos²²

Estudios	Comparador, grupos y participantes	Duración tratamiento (años)	Duración descanso (años)	Cambio en las fracturas durante el descanso	Cambio en los marcadores subrogados
Watts et al.²⁸ 2008	RIS frente PBO. 759 mujeres	3	1	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo RIS previo (1 a. descanso), riesgo menor de fractura vertebral morfométrica 46% (RR = 0,54 [0,34-0,86]) comparado con PBO previo. • Las fracturas no vertebrales fueron del 5,0% en el grupo PBO previo y un 4,8% en el grupo RIS previo (NS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo RIS previo, DMO disminución DS en CL (0,83% [-1,30 a -0,35]) y CF (-1,23% [-1,87 a -2,19]), pero se mantuvo por encima de la línea basal. • MRO después de 1 a. volvieron a niveles basales.
Black et al.²⁰ 2006	ALN (10 a.) frente ALN (5 a.) y entonces PBO (5 a.). 1.099 mujeres	5 o 10	5	<ul style="list-style-type: none"> • NS entre grupos para todas las fracturas clínicas (19,9% con ALN, el 21,3% con PBO; RR = 0,93 [0,71-1,21]). • NS entre grupos para las fracturas no vertebrales (18,9% con ALN, el 19,0% con PBO; RR = 1,0 [0,76-1,32]). • NS entre grupos para las fracturas vertebrales morfométricas (9,8% con ALN, el 11,3% con PBO; RR = 0,86 [0,60-1,22]). • DS entre grupos para las fracturas vertebrales clínicas (2,4% con ALN, el 5,3% con PBO; RR = 0,45 [0,24 a 0,85]). • El análisis post hoc demostró aumentos NS en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas y de fracturas no vertebrales en las pacientes PBO con baja DMO basal o fractura prevalente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Con ALN, media de disminución de la DMO de la CG de 1,02% frente 3,38% para PBO (diferencia media de 2,36% [1,81 a -2,90, P <0,001]). • Con ALN, media de aumento de la DMO en CL de un 5,26% frente al 1,52% con PBO (diferencia media de 2,36% [1,81 a -2,90, P <0,001]). • En todas las zonas, la DMO después de 10 a. de tratamiento con ALN fue estadísticamente mayor que los que recibieron 5 a. ALN y después PBO durante 5 a. • Los MRO de las que continuaron con ALN se mantuvieron sin cambios, mientras que aquellas que comenzaron PBO después de 5 a. tenían un aumento gradual de los MRO durante los siguientes 5 a., pero siempre se mantuvieron por debajo de los niveles previos al tratamiento. • Similares acontecimientos adversos entre los grupos.
Black et al.²⁹ 2012	ZOL (6 a.) frente ZOL (3 a.) y entonces PBO (3 a.). 1.233 mujeres	3 o 6	3	<ul style="list-style-type: none"> • NS entre los grupos para todas las fracturas clínicas (HR = 1,04 [0,71-1,54]). • NS entre los grupos para las fracturas no vertebrales (8,2% con ZOL, 7,6% con PBO; HR = 0,99 [0,26 a 0,95]). • DS entre grupos para las fracturas vertebrales morfométricas (3,0% con ZOL, 6,2% con PBO, OR = 0,51 [0,26 a ,95]). • NS entre grupos para las fracturas vertebrales clínicas (HR = 1,81 [0,53 a 6,2, NS]). 	<ul style="list-style-type: none"> • Con ZOL, media de cambio de la DMO en CF de 0,24% frente -0,80% con PBO (diferencia de medias 1,04%, P <0,001). • Con ZOL, media de aumento de la DMO en CL de un 3,20% frente al 1,18% con PBO (diferencia media 2,03%, P <0,01). • En todas las zonas, la DMO después de 6 a. con ZOL fue DS mayor que la DMO de las pacientes que recibieron ZOL durante 3 a. y PBO 3 a. (excepto en radio distal). • El propéptido N terminal del colágeno tipo I sérico aumentó ligeramente tanto en los grupos con ZOL (19%) como con PBO (33%) (p <0,001), pero se mantuvo sustancialmente por debajo de los niveles previos al tratamiento. • Efectos adversos similares entre los grupos, pero hubo DS de mayor incidencia en elevación de la creatinina sérica > 0,5 mg/dl al inicio en el grupo ZOL (n = 18) comparado con PBO (n = 4) (p <0,01). Todos los casos fueron transitorios y se resolvieron sin afectar la función renal.

a.: año, ALN: alendronato, CF: cuello femoral, CL: columna lumbar, DS: diferencia estadísticamente significativa, DMO: densidad mineral ósea; HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, MRO: marcadores de remodelación ósea; CG: cadera global, NS: diferencia estadísticamente no significativa, OR: odds ratio, PBO: placebo, RIS: risedronato, RR: riesgo relativo, ZOL: ácido zoledrónico

La densidad mineral ósea en la columna lumbar siguió aumentando a pesar de la interrupción del tratamiento con bifosfonatos.³² En opinión de la FDA, sin embargo, el criterio de valoración más significativo de terapias para la osteoporosis es la tasa de fractura. Cada ensayo de registro de bifosfonatos reclutó de 3.000 a 7.500 pacientes y tenía poder para demostrar su eficacia en la fractura, mientras que los estudios de extensión a largo plazo, con reclutamientos

que incorporaron sólo de 164 a 1.233 pacientes, no lo tenían.³² Cuando todos los datos sobre fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales con terapia a largo plazo se agrupan en los tres estudios de extensión (2.496 pacientes), se demuestra que las tasas de fractura son relativamente constantes en el tiempo. Los datos agrupados relacionados con las pacientes que recibieron tratamiento continuo con bifosfonatos durante 6 o más años dan tasas de fracturas del 9,3 al

10,6%, mientras que las tasas para las pacientes que cambiaron a placebo son de 8,0 a 8,8%.³²

Es importante destacar que todos los datos de fractura revisados son *post hoc* y están limitados por la potencia estadística, el sesgo de selección, el tamaño de la muestra y aspectos temporales que varían entre los estudios. Así pues, los datos disponibles sobre la eficacia a largo plazo no permiten identificar con claridad los subgrupos de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento más allá de los 3 años para el ácido zoledrónico y de 5 años para el resto de bifosfonatos.³² Se consiguió el consenso sobre la necesidad de actualizar la ficha técnica de los bifosfonatos, pero los datos no daban apoyo a una restricción reglamentaria sobre la duración del uso de estos fármacos.³²

La incidencia de osteonecrosis mandibular (ONM) asociada al tratamiento de la osteoporosis, a dosis más bajas que las utilizadas en el cáncer, se estima entre 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 100.000 años-paciente.³³ En un estudio escocés con 900.000 pacientes, la incidencia de la ONM asociada a bifosfonatos fue alrededor del 4 por 100.000 años-paciente.³⁴ Por lo tanto, la ONM asociada a bifosfonatos es muy rara en el contexto del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Sin embargo, se recomienda que los pacientes completen todos los procedimientos dentales invasivos antes de iniciar los bifosfonatos para reducir al mínimo el riesgo.

La primera asociación entre fibrilación auricular (FA) y el uso de bifosfonatos se estableció en el ensayo pivotal para el registro del ácido zoledrónico en el que hubo un aumento del riesgo de FA en las pacientes tratadas con este fármaco en comparación con las que recibieron placebo (1,3% frente 0,5%, $P < 0,001$).¹⁷ Posteriormente, un estudio de casos y controles reportó un aumento del riesgo del 86% (IC 95%, 9% - 215%) con el uso de alendronato (diferencia de riesgo absoluto del 2,67% entre los casos y controles).³⁵ Sin embargo, diferentes análisis de grandes bases de datos de Dinamarca, EE.UU. y Reino Unido, y un metanálisis han concluido que no hay una asociación entre el uso de bifosfonatos y la incidencia de FA, en un estudio incluso se plantea el efecto protector. Por consiguiente, la evidencia disponible no sugiere de una manera clara la asociación entre el uso de los bifosfonatos y la FA.²²

Diferentes publicaciones han sugerido la posibilidad que el uso prolongado de bifosfonatos se vincule a neoplasias gastrointestinales (esófago, estómago y colorrectal). El análisis de una cohorte de la base de datos del Reino Unido llamada General Practice Research Database, delimita que el uso regular de los bifosfonatos orales durante un período aproximado de 5 años duplica el riesgo de cáncer de esófago en personas de 60 a 79 años de edad (de un caso a dos casos por cada 1.000 pacientes).²² Sin embargo, otro análisis de la misma base de datos no encontró ninguna asociación entre el uso de bifosfonatos orales y

cáncer de esófago, con un HR = 1,07 (0,77-1,49).²² Diferentes diseños en los análisis realizados, así como distintas poblaciones y duración de los estudios podrían explicar en parte los resultados divergentes. Un estudio de una cohorte danesa basado en registros no encontró aumento en las muertes por cáncer de esófago o de incidencia entre las 36.606 pacientes con alendronato y 122.424 controles apareados.²² Recientemente, se han llevado a cabo una serie de estudios de casos y controles anidados* para investigar la asociación entre el uso de bifosfonatos estimado a partir de la información de la receta y el riesgo de los cánceres gastrointestinales en dos bases de datos de atención primaria en el Reino Unido, la *QResearch Primary Care Database* (660 médicos) y la *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) (643 médicos), en los que la exposición a los bifosfonatos no se asoció con un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal.³⁶ Actualmente, no hay ningún indicio consistente de riesgo elevado de cáncer gastrointestinal asociado al uso de bifosfonatos orales.

También pueden producir efectos adversos inflamatorios oculares, como conjuntivitis, iritis, uveítis, escleritis y epiescleritis.³⁷

Duración óptima del tratamiento con bifosfonatos

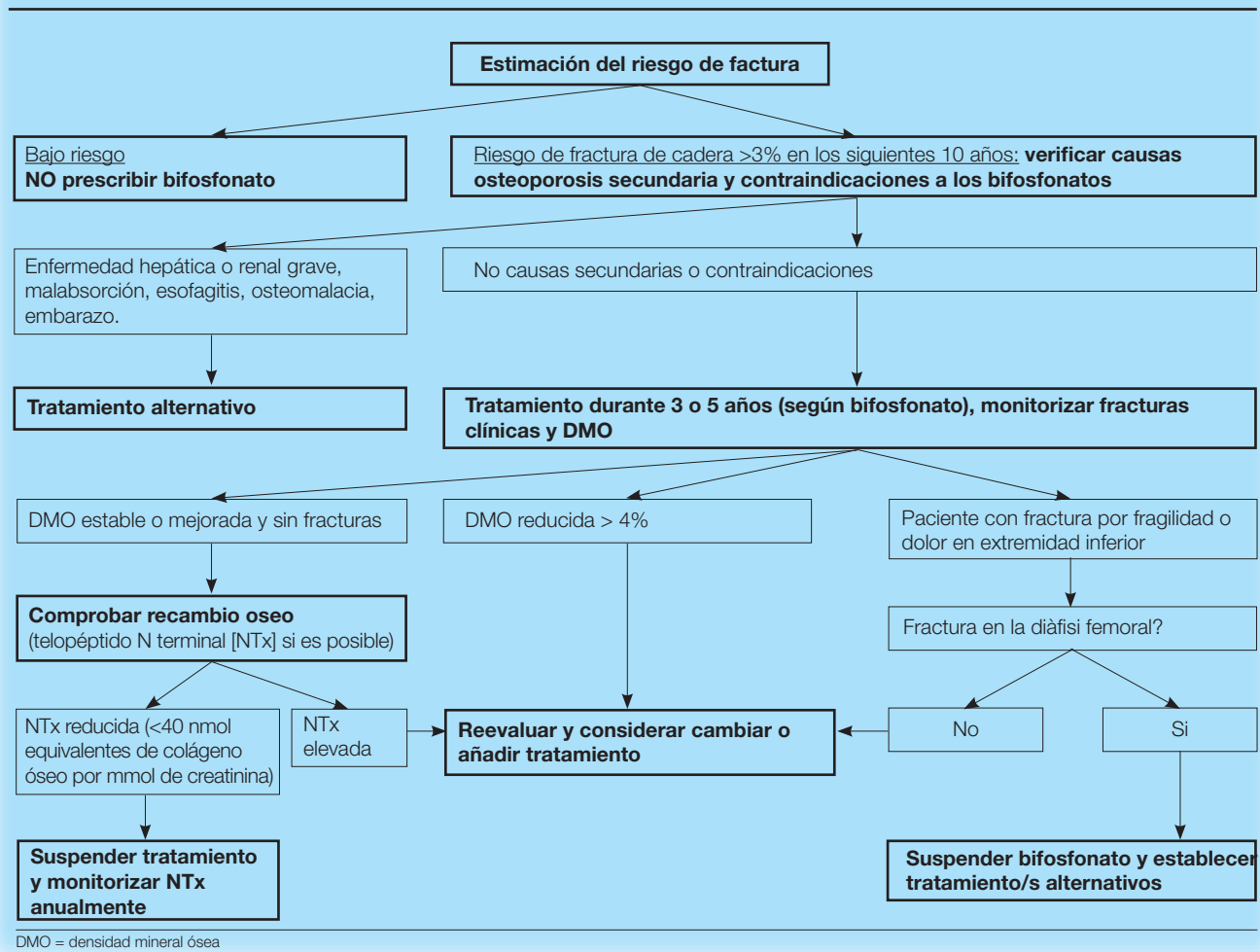
En base a los datos disponibles, se recomienda revisar la necesidad de mantener el tratamiento después de 5 años de tratamiento con alendronato, risedronato o ibandronato, y después de 3 años para el ácido zoledrónico.³⁸ Es razonable retirar los bifosfonatos en aquellas pacientes que no sean de alto riesgo pasados los 5 años, entonces, si es factible, seguir las pacientes con marcadores de remodelación ósea. Mientras éstos se mantengan bajos, la incorporación de un fármaco antirresortivo no tiene ningún sentido fisiológico.¹⁰ En las pacientes con riesgo elevado de fractura se recomienda que el tratamiento con bifosfonatos se mantenga durante 10 años, si su situación clínica lo justifica, se les ofrecerá un descanso en el tratamiento de 1-2 años si éste es clínicamente oportuno.³⁹ Véase algoritmo de la figura 3.

Descanso en el tratamiento (drug holidays)

Ha habido un considerable debate sobre quién se beneficia del descanso de los bifosfonatos, cuándo iniciarlo y cuál es su duración ideal. Es importante tener en cuenta que los datos de los ensayos clínicos descritos anteriormente sugieren que el riesgo de fracturas vertebrales se reduce más allá de los 5 años de tratamiento. Como se puede ver en la tabla 3, en el estudio FLEX, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante 5 años para prevenir una fractura vertebral clínica fue de 17 en las mujeres con una fractura vertebral prevalente y un T-score de cuello femoral de -2,0

* Corresponde al término anglosajón nested case-control studies

Figura 3. Algoritmo propuesto en base a la evidencia científica sobre las recomendaciones de uso de los bifosfonatos (modificado 10)



o por debajo a el inicio del ensayo de extensión, y un NNT de 24 para las mujeres sin fractura vertebral y un cuello femoral T-score de -2,5 o por debajo.⁴⁰ Por tanto, hay evidencia del beneficio del tratamiento continuado durante 10 años en este subgrupo de pacientes. La evaluación del riesgo de fractura a 10 años con el sistema de evaluación del riesgo de fractura (FRAX) se utiliza cada vez más para guiar las decisiones terapéuticas. En un estudio se sugiere que la herramienta FRAX se puede utilizar para predecir la probabilidad de fractura en mujeres que están o han sido tratadas de osteoporosis, y que puede ayudar en la orientación de la necesidad de continuar el tratamiento o su interrupción.⁴¹ La dirección para la utilización de esta guía en nuestro ámbito es: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

Si bien existe algún beneficio residual en términos de reducción del riesgo de fractura durante algún tiempo después de 3 a 5 años de tratamiento con bifosfonatos, la continuación del tratamiento durante 10 años sólo parece ser la mejor opción para las pacientes de riesgo elevado. Aunque los riesgos de la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis son poco frecuentes, la relación riesgo/beneficio puede ser perjudicial para las pacientes de bajo riesgo. Hay que considerar la posibilidad, para aquellas pacientes candidatas a terapia con bifosfonatos, que ésta pueda ser interrumpi-

da en lo que sería un descanso en el tratamiento (*drug holidays*) después de algunos años.³⁹

Actualmente, es difícil encontrar evidencias que apoyen la necesidad de un descanso en el tratamiento o pruebas que establezcan la eficacia del tratamiento después de reiniciar el tratamiento. Asimismo, no hay evidencia suficiente para proporcionar orientación en relación a durante cuánto tiempo hay que tratar, de cuánto tiempo debe ser el descanso y cuándo hay que detenerlo. Sin embargo, creemos que existe la posibilidad de apoyar a los siguientes escenarios clínicos expresados en la tabla 4.

Si se recomienda un descanso en el tratamiento, la reevaluación del riesgo debería comenzar más bien por medicamentos con afinidad ósea baja, sugiriendo volver a evaluar después de 1 año de risedronato, 1-2 años de alendronato y 2-3 años para el ácido zoledrónico.³⁹ Aunque se ha propuesto que una disminución de la DMO o un aumento de los marcadores de la remodelación ósea (MRO) podrían utilizarse para decidir cuándo poner fin a un descanso en el tratamiento, falta información sobre el riesgo de fractura cuando estos marcadores indirectos comienzan a cambiar después de la retirada de los bifosfonatos. El estudio del risedronato mostró que el riesgo de fractura se mantuvo reducido aunque parecía haber cambios desfavorables

Tabla 3. Riesgo de fractura vertebral clínica y número necesario de pacientes a tratar (NNT)⁴⁰

Riesgo de fractura vertebral clínica y número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante 5 años para prevenir una fractura vertebral clínica en el estudio Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)*

T-Score de la DMO del cuello femoral al inicio de la extensión**	Riesgo de fractura vertebral clínica a los 5 a.		Diferencia del riesgo (IC 95%)	NNT
	Grupo PBO n./n. total	Grupo ALN*** (%)		
Todas las mujeres en el estudio FLEX				
Todos los T-Score de DMO	23/437 (5,5)	16/662 (2,5)	2,9 (0,3–5,4)	34
≤ -2,5	11/132 (9,3)	9/190 (4,5)	4,8 (0,8–9,2)	21
> -2,5 ≤ -2,0	9/126 (5,8)	3/185 (2,8)	3,0 (0,3–6,7)	33
> -2,0	3/179 (2,3)	4/282 (1,1)	1,2 (0,2–2,8)	81
Mujeres sin fractura vertebral prevalente al inicio del estudio FLEX				
≤ -2,5	6/75 (8,0)	4/109 (3,8)	4,2 (0,6–9,1)	24
> -2,5 ≤ -2,0	3/82 (3,0)	1/121 (1,4)	1,6 (0,2–5,0)	63
> -2,0	2/130 (1,8)	2/203 (0,9)	1,0 (0,1–2,6)	102
Mujeres con fractura vertebral prevalente al inicio del estudio FLEX				
≤ -2,5	5/57 (11,1)	5/81 (5,3)	5,8 (0,8–12,1)	17
> -2,5 ≤ -2,0	6/44 (11,1)	2/64 (5,3)	5,8 (0,8–13,6)	17
> -2,0	1/49 (3,7)	2/79 (1,7)	2,0 (0,3–5,6)	51

*Los riesgos, las diferencias de riesgo y el NNT se estimaron a partir de modelos proporcionales de riesgo para el efecto del tratamiento, primero sin ajustar, y luego ajustado por categorías de densidad mineral ósea (DMO) y, finalmente, ajustados para las categorías de la DMO y la prevalencia basal de fractura vertebral juntas. Los riesgos a los 5 años (porcentajes) se obtuvieron a partir del modelo de riesgos proporcionales. Los intervalos de confianza se calcularon mediante técnicas de remuestreo (bootstrap) con 1.000 réplicas.

**El período de extensión comenzó después de 5 años de iniciar el tratamiento.

***Se incluyeron pacientes que recibieron el fármaco tanto en dosis de 5 mg al día como en dosis de 10 mg al día.

Tabla 4. Actuación frente a los posibles escenarios clínicos

Posibles escenarios clínicos y actuación según las características del paciente ^{22, 38, 39, 42}		
Riesgo de fractura	Características de la paciente	Actuación clínica
Bajo	< 70 años sin fractura previa IMC > 20 sin antecedentes familiares de fractura de cadera sin otros tratamientos de riesgo	No es necesario tratamiento. Si se ha prescrito un bifosfonato, debe retirarse y no reiniciar hasta que la paciente cumpla las recomendaciones de tratamiento. Revisar factores de riesgo a partir de los 70 años, a intervalos prolongados de 3-5 años.
Moderado	> 70 años y antecedentes familiares de fractura y/o IMC < 20	Valorar el tratamiento con bifosfonato de 5-10 años. Se puede ofrecer un descanso en el tratamiento de 3 a 5 años, hasta que haya pérdida significativa de la DMO o la paciente tenga una fractura. Revisar factores de riesgo cada 2 años.
Alto	> 75 años con fractura previa y/o con tratamiento(s) concomitante(s) de riesgo (por ejemplo, inhibidores de la aromatasa o corticoides sistémicos ≥ 7,5 mg/día de prednisona o equivalente)	Tratar con bifosfonatos durante 10 años. Se ofrecerá un descanso en el tratamiento de 1-2 años según las características del bifosfonato, hasta que no haya pérdida significativa de la DMO o la paciente tenga una fractura (lo que suceda primero). Valorar la posibilidad de un tratamiento alternativo al bifosfonato (por ejemplo, raloxifeno o teriparatida) que puede ser prescrito/ofrecido durante el descanso del bifosfonato. Implementar medidas de prevención de caídas*.

*Revisión de la vista, retirar alfombras y otros obstáculos en el domicilio, uso de barandillas en las escaleras, si es posible acompañar la paciente en lugares no habituales. Hay que revisar y retirar, si es posible, fármacos que aumenten el riesgo de caídas y de fracturas (como por ejemplo, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, opiáceos e hipotensores).

en estos parámetros. Por el contrario, no hay evidencia de que el riesgo de fractura se reduzca si la DMO es estable o MRO son bajos cuando el tratamiento se ha retirado. Dicho esto, en la práctica clínica, monitorizar la DMO y los MRO se han planteado como los únicos medios para obtener una idea de la pérdida del efecto de los bifosfonatos en la remodelación ósea. Recientemente éstos han sido cuestionados, aunque con escasa evidencia, para la predicción del riesgo de fracturas en mujeres que han parado el tratamiento después de 4-5 años con alendronato. Por tanto, en última instancia, la decisión sobre la duración del descanso en el tratamiento debe basarse en juicio clínico.³⁹

Conclusiones

Los bifosfonatos son fármacos eficaces y en general seguros cuando se utilizan para la reducción del riesgo

de fractura. Los bifosfonatos se acumulan después de años de tratamiento y se liberan gradualmente durante meses o años y, por tanto, parece que su actividad antifractura puede persistir durante tiempo después de suspender el tratamiento. Es posible considerar un descanso en el tratamiento, valorando en casos graves la posibilidad de sustituirlos durante este descanso por un tratamiento alternativo con otro fármaco, y luego retomar el tratamiento. Aunque no hay evidencia suficiente, es posible ofrecer a la mayoría de las pacientes una retirada de los tratamientos con bifosfonatos a largo plazo. La duración del tratamiento y la duración del descanso deben adaptarse a las circunstancias individuales de la paciente en base a las evaluaciones individuales de su balance riesgo/beneficio y también a sus preferencias después de una adecuada información. En la población con riesgo de fractura elevado, los bifosfonatos con una duración correcta, tienen una relación beneficio/riesgo muy elevada. A las pacientes

de menor riesgo se les puede ofrecer un descanso en el tratamiento después de 3-5 años. Las pacientes de riesgo alto deben ser aconsejadas sobre el mayor riesgo de fractura si se hace una interrupción del tratamiento. Igual que con cualquier medicamento, los bifosfonatos no deben utilizarse indiscriminadamente, están indicados para pacientes con riesgo elevado de fractura, especialmente las que presenten fracturas previas.

Bibliografía

- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD001155.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD003376.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD004523.
- Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas*. 2012; 71(1): 76-8.
- Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2010; 21(4): 679-88.
- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49(1): 2-19.
- Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone*. 2014; 59: 37-43.
- Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002; 2(6): 538-43.
- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322(12): 802-809.
- Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(9): 619-30.
- Nota informativa AEMPS. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf. Acceso: 30 de Abril de 2014]
- Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, Massari L, Degli Uberti EC. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone*. 2013;56(2): 426-31.
- Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*. 2012 Jun 25;172(12):930-6.
- Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal Osteoporosis Treatment With Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term continuation on Bone Turnover and Fracture Risk-A Perspective. *J Bone Miner Res* 2012;27:963-74.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group*. *Lancet* 1996; 348(9041): 1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, Lacroix AZ. 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(24): 2077-82.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adams S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. 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.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. 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(14): 1344-52.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. 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(24): 2927-38.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-59.
- Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsdman A, Josse R, Jovaisas A, Juby A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler D,

Khan A, Ngui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014; 60(4): 324-33.

- 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(11): 1613-1620.
- Meijer WM, Penning-van Beest FJ, Olson M, Herings RM. Relationship between duration of compliant bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 3217-3222.
- Mellström DD, Sørensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004; 75: 462-468.
- Reginster J, Minne HW, Sørensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. 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(1): 83-91.
- Bone HG, Hosking D, Devoe J, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodríguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350(12): 1189-99.
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19(3): 365-72.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. 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(2): 243-54.
- Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>. Acceso: 30 de Abril de 2014]
- Schneider JP, Hinshaw WB, Su C, Solow P. Atypical femur fractures: 81 individual personal histories. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4324-8.
- Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2048-51.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendry DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479-91.
- Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(2): 171-82.
- Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 826-31.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. *BMJ*. 2013; 346: f114. doi:10.1136/bmj.f114.
- Ertman M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184(8):E431-4. doi: 10.1503/cmaj.111752. Epub 2012 Apr 2.
- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. 2013 Aug;75(4):392-6.
- Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013; 5(3): 107-11.
- 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(22): 2051-3.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012; 27(6): 1243-51.
- Anónimo. Cal aturar els tractaments amb bisfosfonats? *TerapiCS Núm. 3*. Octubre de 2012. [Acceso: 30 de Abril de 2014]
- Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, Cummings SR, Black DM. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study. *JAMA Intern Med*. 2014 May 5. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1232. [Epub ahead of print]

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

- a) **Linagliptina / metformina.** Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: pacientes no controlados con metformina en monoterapia, cuando ya reciben tratamiento con linagliptina y metformina, y en combinación con una sulfonilurea. Descargar PDF
- b) **Paliperidona oral de liberación prolongada** para el manejo de los síntomas psicóticos o maníacos del trastorno esquizoafectivo en adultos. Descargar PDF
- c) **Paliperidona palmitato** en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. Descargar PDF
- d) **Adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab y tocilizumab** para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato (MTX), no ha sido adecuada. Enlace.
- e) **Eribulina** en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en progresión de la enfermedad después de, como mínimo, dos regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada (debe haber incluido una antraciclina y un taxano, excepto si no son adecuados para las pacientes). Enlace
- f) **Everolimus.** Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Enlace
- g) **Palivizumab.** Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR) en niños con riesgo elevado de enfermedades por VSR: niños nacidos a las 32-34 semanas de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. Enlace
- h) **Sorafenib** en pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado o se considera inapropiada la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2. Enlace
- i) **Condrocitos autólogos.** Tratamiento para la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. Enlace

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Antibióticos y bacteriuria asintomática.** La bacteriuria asintomática no debe tratarse sistemáticamente con antibióticos, excepto en mujeres embarazadas y otros casos muy concretos. (Recomendaciones Essencial). Enlace
- b) **Estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con anemia.** En pacientes con anemia por enfermedad renal crónica (estadios III-V no en diálisis) y niveles de hemoglobina ≥ 11 g/dl, no se debería iniciar tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. (Recomendaciones Essencial). Enlace
- c) **Mifepristona (Mifegyne®)** en la interrupción farmacológica del embarazo intrauterino en uso secuencial con un análogo de la prostaglandina, hasta los 63 días de amenorrea. (Informe AQUA). Descargar PDF

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Parches transdérmicos de fentanilo:** riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota informativa AEMPS. Enlace
- b) Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de **ola de calor.** Nota informativa AEMPS. Enlace

Fecha de redacción: **Abril 2014**

En el próximo número: **¿Cuál es el beneficio del uso de las estatinas en ancianos?**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Francesc Brosa Llinares

Subdirección: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comisión de Información Terapéutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaría técnica: Rosa Rebordosa Masip

SopORTE técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaría Técnica de la Comisión d'Informació Terapéutica, Subdirección General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebac0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebac0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapéutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

