



Revista de Osteoporosis  
y Metabolismo Mineral

**Análisis de vacaciones o  
descansos terapéuticos para  
tratamiento con bifosfonatos**

**Analysis of drug holiday or  
therapeutic breaks regarding  
treatment with bisphosphonates**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00010

06/22/2023

**00010**

## **Análisis de vacaciones o descansos terapéuticos para tratamiento con bifosfonatos**

Mónica Rivera-Cadavid<sup>1,2</sup>, Andrés de La Ossa-Navarro<sup>1</sup>, Juliana Madrigal-Cadavid<sup>2,3</sup>, Jorge Estrada<sup>3</sup>, Paulo Giraldo<sup>3</sup>, Pedro Amariles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. <sup>2</sup>Grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. <sup>3</sup>Grupo de Investigación Farmacoepidemiología y Gestión de Riesgo. Helpharma. Medellín, Colombia

Recibido: 30/03/2023

Aceptado: 02/05/2023

Correspondencia: Juliana Madrigal Cadavid. Helpharma IPS. Grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Calle 67 No. 53-108 Medellín. Colombia

e-mail: jmadrigal@helpharma.com

*Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.*

### **RESUMEN**

**Objetivo:** determinar la proporción de pacientes que son candidatos a vacaciones terapéuticas de bifosfonatos, acorde con sus características clínicas y riesgo de fractura.

**Métodos:** estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con osteoporosis en tratamiento continuo con bifosfonatos parenterales, atendidos en una institución de salud entre 2016-2021. Se calculó el riesgo de fractura FRAX y se evaluó a los pacientes teniendo en cuenta el algoritmo establecido en la guía clínica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, para determinar cuáles eran candidatos a la estrategia de vacaciones terapéuticas de acuerdo con el umbral de intervención definido por el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis dependiendo de la edad y el resultado del FRAX.

**Resultados:** se analizaron 1391 pacientes con diagnóstico de osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos parenterales y 55 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes evaluados eran principalmente mujeres con una edad promedio de 64 años. El 93 % de los pacientes se encontraba en tratamiento con ácido zoledrónico con un tiempo promedio de 2,2 años. En total, 16 pacientes (29,1 %) cumplen con todos los criterios para ser candidatos a vacaciones terapéuticas.

**Conclusión:** se identificaron 16 pacientes que son candidatos a la implantación de vacaciones terapéuticas, dado que cumplen con el tiempo de tratamiento y las características clínicas adecuadas.

**Palabras clave:** Osteoporosis. Bifosfonatos. Efectos adversos. Ácido zoledrónico. Ácido ibandrónico.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que se produce en los huesos, debido a que estos sufren debilitamiento, por lo que se incrementa el riesgo de fractura (1). A medida que el cuerpo crece y desarrolla, elimina periódicamente el tejido óseo que se encuentra “envejecido” y lo reemplaza por uno “nuevo”. Sin embargo, en algunos casos se disminuye la capacidad de producir tejido óseo lo suficientemente rápido y por ende los huesos se debilitan, produciéndose así esta enfermedad que puede llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes de manera significativa (1-3).

Para establecer el diagnóstico de osteoporosis u otras enfermedades a nivel óseo se realiza la prueba de densidad mineral ósea (DMO), la cual demuestra si los huesos se encuentran en un estado débil o frágil (4). Sin embargo, es necesario tener presentes otros factores importantes como el índice de masa corporal, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, e ingesta de alcohol, entre otros. Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud desarrolló una herramienta para la Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX), la cual se basa en modelos individuales que combinan e integran factores de riesgo clínicos con la DMO del cuello femoral (*T-score*), calculando la probabilidad de fractura a 10 años, tanto para fractura de cadera como para las fracturas osteoporóticas más

importantes (4).

El tratamiento para esta patología incluye medidas no farmacológicas como el ejercicio frecuente, el consumo de calcio y vitamina D, y educación para evitar posibles caídas, sin embargo, en algunos casos, estas condiciones no resultan ser suficientes y, por lo tanto, es necesario el uso de medicamentos (1,3). Algunos de los medicamentos más comunes son los bifosfonatos, los cuales cumplen la función de inhibir la velocidad de resorción ósea que conduce, de manera indirecta, a la formación del hueso (1); sin embargo, existe evidencia científica que indica que estos medicamentos pueden llegar a generar, en tratamientos a largo plazo, complicaciones como la lesión en la mucosa esofágica, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur (1-3). Por tanto, organizaciones como la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral-ASMBR y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica-AACE recomiendan la estrategia de vacaciones terapéuticas en tratamientos prolongados con este tipo de medicamentos (2), ya que, al presentar gran afinidad por el tejido óseo, han demostrado que, incluso cuando se interrumpe su administración, siguen ofreciendo un efecto protector sobre la densidad mineral ósea e incluso sobre la aparición de nuevas fracturas (5). Estas vacaciones terapéuticas son una estrategia que se implementa con el fin de reducir el riesgo de complicaciones, mantener la salud de los pacientes y reducir los costos del sistema de salud (6).

Por esta razón, el objetivo de este trabajo fue determinar la proporción de pacientes en tratamiento con bifosfonatos parenterales durante un período de 3 (ácido zoledrónico) o 5 años (ácido ibandrónico) continuo, que son candidatos a vacaciones terapéuticas, acorde con sus características y el riesgo de fractura calculado con la herramienta FRAX.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio cuantitativo descriptivo de tipo retrospectivo en pacientes con diagnóstico de osteoporosis en tratamiento farmacológico con bifosfonatos parenterales, atendidos en una institución de salud colombiana entre 2016 y 2021.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de osteoporosis en tratamiento continuo con ácido zoledrónico durante un período de 3 años o con ácido ibandrónico durante 5 años. Los criterios de exclusión fueron pacientes que no

tenían la información de las variables necesarias para calcular el riesgo de fractura FRAX.

Se identificaron los pacientes activos con dispensaciones continuas del medicamento y se recopiló la información relacionada con variables *sociodemográficas*: sexo, edad, estrato, zona, escolaridad, ocupación y régimen de afiliación. *Clínicas*: peso, estatura, *T-score*, antecedentes fractura de cadera, antecedentes de artritis reumatoide, consumo de alcohol y tabaco. *Farmacológicas*: medicamento, fecha inicio de tratamiento, fecha de última aplicación, fecha fin de tratamiento, uso de corticoides.

Con estas variables se calculó el riesgo de fractura FRAX por medio de la herramienta web de la University of Sheffield (disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAZ/tool.aspx?lang=sp>) (7) y se obtuvo el porcentaje de riesgo de fractura osteoporótica y el porcentaje de fractura de cadera. La información recolectada se estructuró en una base de datos en Excel<sup>©</sup> (licencia institucional). Posteriormente, se evaluó a los pacientes teniendo en cuenta el algoritmo establecido en la guía clínica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis (8) (Fig. 1), para determinar cuáles eran candidatos a la estrategia de vacaciones terapéuticas de acuerdo con el umbral de intervención definido por el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis (NOGG, por sus siglas en inglés) (9) dependiendo de la edad y el resultado del FRAX.

Se realizó un análisis univariado con medidas de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de resumen (tendencia central, dispersión y posición) para las variables cuantitativas (se realizó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov).

## RESULTADOS

En total se identificaron 1391 pacientes con diagnóstico de osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos parenterales, de los cuales 65 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyeron 10 pacientes por falta de información relevante para calcular el FRAX.

Los 55 pacientes analizados fueron principalmente mujeres con un promedio de edad de 64 años (SD 9 años), el 34 % con un nivel de escolaridad primaria, el 33 % secundaria y el 33 % restante técnico, tecnológico, universitario y posgrado. Además, el 62 % pertenecían al estrato socioeconómico 3. En la

tabla I se muestran los resultados completos de las variables sociodemográficas.

Con respecto al medicamento utilizado, el 92,7 % se encontraba en tratamiento con ácido zoledrónico durante un tiempo promedio de 5 años (SD 1,8) y 7,3 % con ácido ibandrónico durante un promedio de 6 años (SD 1,0). Con relación a las características clínicas, el 56,5 % de los pacientes presentó un peso normal, mientras que el 43,5 % tenía sobrepeso. Al analizar los factores de riesgo para aparición de fractura, el 9,1 % de los pacientes consumían alcohol (3 o más veces al día), el 14,5 % eran fumadores activos, el 34,5 % utilizaban glucocorticoides, el 3,6 % tenían antecedentes de artritis reumatoide y el 58,2 % presentaron fractura previa en algún momento de su vida adulta.

Al realizar el análisis con el umbral de intervención definido por el NOGG, de acuerdo con la edad y la probabilidad de fractura osteoporótica calculado con el FRAX, se identificaron 31 pacientes (56,3 %) que podrían ser candidatos a vacaciones terapéuticas.

Posteriormente se realizó el análisis teniendo en cuenta todos los criterios establecidos en el algoritmo para el seguimiento de la terapia con bifosfonatos a largo plazo (tiempo de tratamiento de 3 años para el ácido zoledrónico o 5 años para el ácido ibandrónico, sin antecedentes de fractura, densitometría ósea menor a -2,5 y estar en la zona de no tratamiento en el umbral de intervención). En este caso, 16 pacientes (puntos verdes) (29,1 %) cumplían con todos los criterios para iniciar la estrategia de vacaciones terapéuticas, 2 pacientes (puntos azules) (3,6 %) cumplían con los criterios, pero se encuentran en la zona de tratamiento, por tanto, no deberían entrar en la estrategia y finalmente 1 paciente (punto naranja) (1,8 %) requirió un seguimiento más riguroso ya que se encontraba en el límite entre la zona de tratamiento (zona roja) y la zona de no tratamiento (zona verde) (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos que han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (10), sin embargo, su uso a largo plazo se ha asociado con un mayor riesgo de efectos adversos, que incluyen fracturas atípicas de fémur y osteonecrosis mandibular (1-3); las vacaciones terapéuticas se han desarrollado para mitigar

estos efectos adversos que se producen, al interrumpir de forma temporal el tratamiento con bifosfonatos. Un estudio realizado por Schiller y cols. (11) demostró que después de la interrupción de los bifosfonatos, el riesgo de fractura atípica de fémur se redujo en un 72 % por año después del último uso. En esencia, los bifosfonatos ejercen su acción incluso tiempo después que se haya suspendido el tratamiento, ya que, al presentar gran afinidad por el tejido óseo, han demostrado que continúan ofreciendo un efecto protector sobre la DMO y sobre la aparición de nuevas fracturas (5), sin embargo, los pacientes pueden ser aptos o no para este tipo de suspensión dependiendo de las condiciones clínicas.

De forma similar a nuestro estudio, la Sociedad Americana de Geriatría (12) establece que los cambios en el riesgo de caídas son un factor de riesgo importante a tener en cuenta para determinar la inclusión de los pacientes en la estrategia de vacaciones terapéuticas, debido a que estos poseen una DMO más baja y por lo tanto un mayor riesgo a presentar fracturas; este factor de riesgo también está relacionado con la utilización de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas como son la terapia con benzodiazepinas (13); evitar este tipo de medicamentos es la estrategia ideal para los adultos mayores y para la mayoría de los pacientes que padece osteoporosis, o bien, si aumenta el riesgo de caída de un paciente en el cual no es posible la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas resulta apropiado suspender las vacaciones terapéuticas para mitigar los riesgos de aparición de fracturas relacionadas con las caídas.

Con relación al sexo, la osteoporosis se encuentra infradiagnosticada y es menos tratada en hombres que en mujeres (14,15); además, al ser una enfermedad poco relacionada con el sexo masculino puede pasar desapercibida, sin tener en cuenta que los hombres pueden experimentar cambios biológicos que los hacen susceptibles a esta enfermedad, como la reducción en la concentración de testosterona que puede contribuir a la disminución de la DMO en hombres mayores. Asimismo, la osteoporosis puede presentarse en estos debido a causas secundarias como el hipogonadismo o por terapia de privación de andrógenos (14). Estos resultados son similares a los presentados en nuestro trabajo puesto que la prevalencia de osteoporosis en los pacientes seleccionados fue mucho menor en el sexo masculino en comparación del sexo femenino.

En un estudio retrospectivo realizado por Bindon y cols. (12), en 401 pacientes que comenzaron un período de vacaciones terapéuticas con bifosfonatos (ácido alendrónico, risedrónico, zoledrónico e ibandrónico) durante 9 años, el 82 % no presentó fracturas, mientras que el 15,4 % desarrolló una fractura osteoporótica después de la ausencia del fármaco, con las tasas más altas en los años 4 y 5, por lo que se debe tener precaución a medida que se prolongan las vacaciones terapéuticas (12). En contraste, Hellstein y cols. (13) plantean en su revisión narrativa que la prevalencia de osteonecrosis mandibular generada por los bifosfonatos utilizados por los pacientes es aproximadamente 0,01 %, por tanto, la probabilidad de desarrollar esta reacción adversa es baja; además de que no existe una técnica de diagnóstico validada para determinar qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollarla, por lo que suspender la terapia con bifosfonatos puede que no reduzca el riesgo, sino que genere un efecto negativo sobre los resultados del tratamiento de pacientes que presentan DMO baja (osteoporosis) (13).

Por su parte, en un estudio observacional prospectivo basado en entrevistas realizado por Pfeilschifter y cols. (14), que incluyó hombres  $\geq 59$  años y mujeres posmenopáusicas que habían sido tratados con bifosfonatos durante un período de al menos 4 años de forma continua, se comparó el riesgo de fractura y la mortalidad en pacientes con tratamiento previo de bifosfonatos; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de fractura o la mortalidad entre las vacaciones terapéuticas y el uso continuo de estos medicamentos durante un período de observación de hasta 25 meses cuando se analizaron los resultados en relación con el tratamiento en el momento de la entrevista o en relación con el tratamiento actual (14). Sin embargo, en presencia de una fractura vertebral prevalente (PVF), el riesgo de fractura osteoporótica fue mayor para un nivel de promedio móvil simple del tratamiento (BP-SMA) correspondiente a un tiempo  $< 12$  meses desde el inicio de las vacaciones terapéuticas, que para un nivel de BP-SMA correspondiente principalmente a un tiempo  $> 6$  a  $\leq 12$  meses desde el inicio de las vacaciones con bifosfonatos (14). En este sentido, la presencia de una PVF puede aumentar el riesgo relativo de fractura osteoporótica asociada con un período de vacaciones más prolongado con estos medicamentos.

Los resultados de este estudio muestran que un 29,1 % de los pacientes evaluados podría ser candidato a la estrategia de vacaciones terapéuticas. Con

relación a la duración de las vacaciones terapéuticas, Hayes y cols. (15) realizaron una revisión narrativa en la que se describen las principales consideraciones para futuras investigaciones con los bifosfonatos. Los bifosfonatos presentan efectos de exposición acumulativos, proporcionando suficiente inhibición de los osteoclastos y protección contra fracturas solo después de 6 a 12 meses de utilización continua; además, los efectos antifractura después de la interrupción del tratamiento también pueden verse afectados por la exposición acumulativa, ya que el bifosfonato residual en el hueso durante la suspensión del fármaco es insuficiente para reducir el riesgo de fractura indefinidamente (15,16). En este sentido, es posible afirmar que existe evidencia sólida que respalda las vacaciones terapéuticas para la mayoría de los pacientes después de 3-5 años de terapia continua con bifosfonatos, sin embargo, aún existe falta de evidencia científica acerca de su duración (12).

En contraste, Rodan y cols. (17) afirman que existe relación entre la duración del tratamiento con bifosfonatos y la duración de los efectos después de la suspensión. Los bifosfonatos no solo tienen una potencia diferencial de inhibición de los osteoclastos, sino que también tienen una afinidad variable por la hidroxiapatita y se eliminan del cuerpo a tasas diferenciales (15), lo que puede influir en la elección de la duración de las vacaciones terapéuticas. El zoledrónico, en comparación con el resto de los bifosfonatos, presenta mayor afinidad por la hidroxiapatita, por tanto puede acumularse en el tejido óseo y eliminarse de forma más lenta del organismo, proporcionando una mayor protección contra fracturas tras la suspensión del tratamiento (15-18).

De forma similar, Black y cols. (19) realizaron un estudio multicéntrico con 3889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron aleatorizadas para recibir 5 mg anuales de zoledrónico y 3876 para recibir placebo durante un período de 3 años, en el cual, el zoledrónico administrado durante 6 años mostró el mantenimiento de la DMO, disminución de las fracturas vertebrales morfométricas y una modesta reducción en los marcadores de recambio óseo (BTM) en comparación con la interrupción después de 3 años. Los BTM mostraron aumentos pequeños, no significativos, en aquellos que interrumpieron el tratamiento después de 6 años en comparación con aquellos que continuaron durante 9 años, el número de fracturas fue bajo y no hubo un desequilibrio significativo en otros parámetros de seguridad. Los resultados

sugieren que casi todos los pacientes que han recibido una infusión anual durante 6 años de zoledrónico pueden interrumpir el tratamiento hasta por 3 años con un aparente mantenimiento de los beneficios de protección que proporcionan estas vacaciones terapéuticas (19).

En este contexto, es probable que la duración adecuada de la suspensión de los bisfosfonatos se vea afectada por la duración inicial, la concentración de la terapia, el mecanismo de retención del fármaco, la DMO y el riesgo de caídas, así como por las características propias del paciente (17). El riesgo de fractura a lo largo del tiempo durante las vacaciones terapéuticas probablemente cambiará en función de los factores del paciente con respecto a su idiosincrasia en respuesta al tratamiento y a la suspensión de este, relacionada además, con la tasa de variación de eliminación del fármaco, teniendo en cuenta que los bisfosfonatos se concentran más en áreas del hueso con tasas más altas de remodelación, pero se liberan a la circulación después de interrumpir el tratamiento para ayudar a la restauración ósea en otros sitios; adicional a esto, personas con estructuras óseas más grandes pueden no obtener los mismos efectos duraderos contra las fracturas, con respecto a las que tienen estructuras óseas más pequeñas, debido a que queda una menor concentración de bisfosfonatos en proporción al tamaño de la estructura ósea (17).

En esencia, existen diferentes puntos de vista con relación a la implementación de las vacaciones terapéuticas en pacientes que padecen de osteoporosis, debido a que esta decisión es muy variable y depende en gran medida de las características propias de cada paciente, por tanto, en caso de realizar la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos, es importante considerar los factores de riesgo de cada paciente, así como realizar seguimientos continuos anuales para controlar estos riesgos y, en caso de ser necesario, restablecer el tratamiento de forma oportuna con el fin de garantizar la seguridad del paciente. Actualmente se están explorando marcadores bioquímicos para predecir el riesgo de fractura que puede extrapolarse a aquellos pacientes que están en vacaciones terapéuticas; estos incluyen datos cuantitativos periféricos como la tomografía computarizada de alta resolución, puntajes de hueso trabecular y microindentación de impacto (18-22). Es importante realizar más investigaciones para considerar los grupos de mayor riesgo de fractura durante las vacaciones terapéuticas, teniendo en cuenta que a pesar de la alta

cantidad de estudios que se han desarrollado, siguen existiendo lagunas en el conocimiento, y aún quedan dudas por resolver con respecto a la duración óptima de tratamiento, suspensión y reanudación de la terapia con bifosfonatos, considerando que el porcentaje residual del medicamento es insuficiente para reducir el riesgo de fractura de forma indefinida (19,23).

## **CONCLUSIÓN**

Se identificó que el 29,1 % de los pacientes analizados son candidatos a la implantación de vacaciones terapéuticas, dado que cumple con el tiempo de tratamiento y las características clínicas adecuadas. Sin embargo es importante resaltar que, dado el alcance del estudio no fue posible establecer los resultados del seguimiento posterior a la implementación de esta estrategia, por lo cual, se sugiere realizar estudios complementarios donde se realice un seguimiento al paciente durante la estrategia de vacaciones terapéuticas y se defina la duración o el tiempo y condiciones del paciente necesarias para reanudar el tratamiento con bifosfonatos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Haugen B, Hennessey JV, Wartofsky L. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Bifosfonatos para la osteoporosis: Beneficios y riesgos. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(9):28A. DOI: 10.1210/jcem.96.9.zeg28a
2. American College of Rheumatology. Osteoporosis [Internet] ACR: Atlanta; c.2019 [citado 2019 May 25] Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Osteoporosis>
3. Breastcancer. Bifosfonatos para tratar la osteoporosis y proteger los huesos [Internet] Glen Rock: Charity Navigator; c.2013 [citado 2019 May 25] Disponible en: [https://www.breastcancer.org/es/consejos/salud\\_osea/mantener\\_huesos\\_fuertes/bifosfonatos#:~:text=Los%20siguientes%20bifosfonatos%20est%C3%A1n%20aprobados,Boniva%20\(nombre%20gen%C3%A9rico%3A%20ibandronico\)](https://www.breastcancer.org/es/consejos/salud_osea/mantener_huesos_fuertes/bifosfonatos#:~:text=Los%20siguientes%20bifosfonatos%20est%C3%A1n%20aprobados,Boniva%20(nombre%20gen%C3%A9rico%3A%20ibandronico))
4. Muñoz Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(3):5-S7.

5. Blanch C, Jódar E, Sosa M. ¿Cómo tratar la osteoporosis? Guía de fácil manejo. Barcelona [Internet] [citado 2019 May 25] Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia-osteoporosis.pdf>
6. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Vacaciones terapéuticas osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. *Med Clin* 2016;146(1):24-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.03.017
7. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura [Internet] MBD: Sheffield, Reino Unido; c2011 [citado 2021 Jun 22] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
8. Bone Research Society. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Internet] [citado 2021 jun 8] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden U. National Osteoporosis Guideline Group, Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® -assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(10):1395-408. DOI: 10.1007/s00198-008-0712-1
10. Khosla S, Bilezikian JP, Depster DW, Leriecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2272-82. DOI: 10.1210/jc.2012-1027.
11. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1010650
12. Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, Sandhu J, Camacho P. Osteoporotic Fractures during bisphosphonate & Bisphosphonate Drug Holidays. *Endocr Pract.* 2017: EP171975.OR DOI: 10.4158/EP171975.OR
13. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;142(11):1243-51. DOI: 10.14219/jada.archive.2011.0108

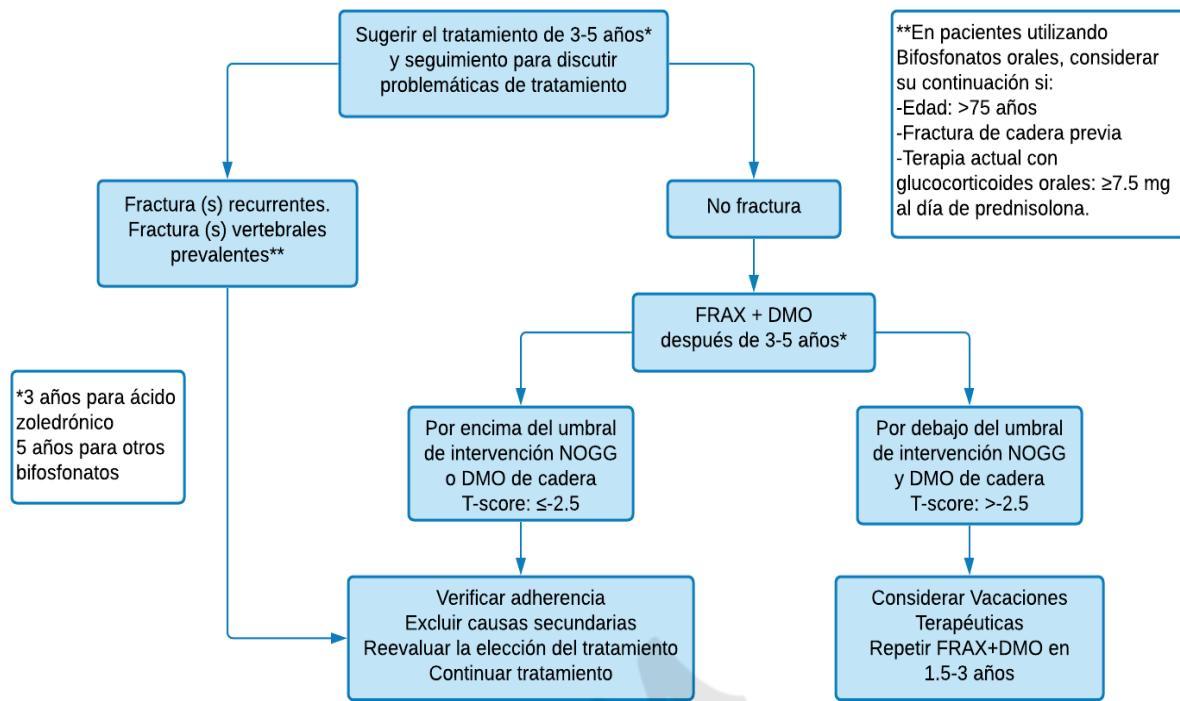
14. Pfeilschifter J, Seinebach I, Trampisch HJ, Rudolf H. Bisphosphonate drug Holidays: Risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone* 2020;138:115431. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115431
15. Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, Burden AM. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays in Osteoporosis Patients: A Narrative Review of the Evidence and Considerations for Decision-Making. *J Clin Med* 2021;10:1140. DOI:10.3390/jcm10051140
16. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94. DOI:10.1111/jgs.15767
17. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone Safety of Long-Term Bisphosphonate Treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1291-300 DOI:10.1185/030079904125004475
18. Hayes KN, He N, Brown KA, Cheung AM, Juurlink DN, Cadarette SM. Over Half of Seniors Who Start Oral Bisphosphonate Therapy Are Exposed for 3 or More Years: Novel Rolling Window Approach and Patterns of Use. *Osteoporos Int* 2021; 32:1413-20. DOI: 10.1007/s00198-020-05794-2
19. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Chung-Leung P, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Mineral Res* 2015;30(5):934-94. DOI: 10.1002/jbmr.2442
20. Hayes KN, Ban JK, Athanasiadis G, Burden AM, Cadarette SM. Time Trend Oral Bisphosphonate Initiation in Ontario, Canada over 20 Years Reflect Drug Policy and Healthcare Delivery Changes. *Osteoporos Int* 2019;30:2311-9. DOI: 10.1007/s00198-019-05061-z
21. Russell RGG, 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. DOI: 10.1007/s00198- 007-0540-8
22. Harris ST. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999;282(14):1344-52. DOI: 10.1001/jama.282.14.1344

23. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for Treatment of Osteoporosis. Can Fam Physician 2014;60(4):324-33. DOI: 10.1177/2040622310374783

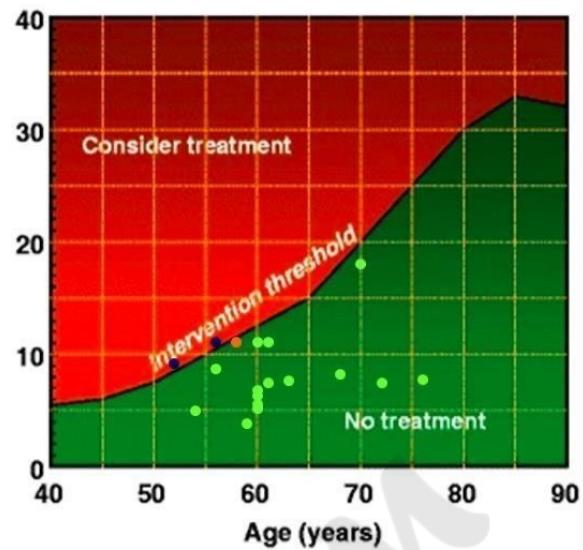


**Tabla I. Características sociodemográficas (n = 55)**

<b>Edad</b>	<b>n (%)</b>
40-59 años	15 (27 %)
60-80 años	36 (65 %)
Mayor 80 años	4 (7 %)
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Femenino	48 (85 %)
Masculino	7 (15 %)
<b>Nivel de escolaridad</b>	<b>n (%)</b>
Primaria	19 (34 %)
Secundaria	18 (33 %)
Técnico	5 (9 %)
Tecnólogo	2 (4 %)
Universidad	8 (15 %)
Posgrado	3 (5 %)
<b>Estrato socioeconómico</b>	<b>n (%)</b>
Bajo-Bajo (estrato 1)	1 (2 %)
Bajo (estrato 2)	9 (16 %)
Medio-Bajo (estrato 3)	34 (62 %)
Medio (estrato 4)	4 (7 %)
Medio-Alto (estrato 5)	6 (11 %)
Alto (estrato 6)	1 (2 %)



**Figura 1. Algoritmo para el seguimiento de la terapia con bifosfonatos a largo plazo.**



**Figura 2. Evaluación de pacientes acorde al algoritmo.**