

[illegible]resumen ■ **Objetivo:** analizar dos metanálisis publicados sobre la eficacia del ibandronato en prevención de fracturas no vertebrales y la posible aplicación de sus resultados a la práctica clínica. **Material y métodos:** se realiza una lectura crítica y se comparan sus resultados con otra evaluación que usa los mismos datos. Así mismo, se valora su utilización en una guía de práctica clínica realizada en España. **Resultados:** ambos metanálisis usan datos individuales de pacientes pero pierden pacientes respecto a los ensayos originales; agrupan las dosis altas que incluyen las comercializadas oral 150 mg/mes e IV 3 mg/3 meses y están financiados por las compañías farmacéuticas. El metanálisis de Harris hace una comparación indirecta entre ramas placebo e ibandronato de distintos ensayos clínicos. Uno de sus análisis es incorrecto por comparar resultados de diferente duración de tratamiento. En el otro no se encuentran diferencias significativas frente a placebo. El metanálisis de Craney encuentra diferencias a favor del ibandronato a dosis altas frente a la de 2,5 mg/día pero ésta no ha demostrado que no aumente el riesgo respecto al placebo. Las conclusiones de los metanálisis no se ajustan a sus resultados. Una revisión del NICE no encuentra ninguna evidencia de que el ibandronato sea eficaz. Una guía de práctica clínica ha incorporado los datos de ambos metanálisis de forma completamente falsa. **Conclusiones:** los metanálisis que han intentado evaluar la eficacia del ibandronato en prevención de fracturas no vertebrales tienen conflictos de interés y problemas como agrupación de distintas dosis, comparaciones indirectas, análisis incorrectos y cambios en las poblaciones. No se ha demostrado que el ibandronato a las dosis utilizadas en la práctica clínica sea eficaz. Las conclusiones de autores son excesivamente favorables al fármaco, esto se ha magnificado al trasladarse a una guía de práctica clínica.

Ibandronato y prevención de fracturas no vertebrales.

Lectura crítica de
dos metanálisis de
datos individuales
de pacientes

JAVIER GARJÓN PARRA
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

Introducción

El ibandronato es un bisfosfonato cuyas presentaciones de uso oral, 150 mg cada mes y endovenoso 3 mg cada tres meses, tienen la indicación de tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

La ficha técnica del producto dice que se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales pero que la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida¹.

Se han publicado dos metanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia del ibandronato en la prevención de fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Ambos coinciden en usar los datos individuales de pacientes de los estudios originales^{2,3}.

Los metanálisis que usan datos individuales de pacientes presentan ventajas frente a los que agrupan los resultados de los estudios, ya que permiten análisis más precisos como los de supervivencia o

uso de modelos multivariantes. El problema es la accesibilidad a los datos que frecuentemente son propiedad de las compañías farmacéuticas y el asegurar que se proporciona toda la información⁴.

Vamos a determinar la validez y aplicabilidad de ambos estudios realizando una lectura crítica de los mismos.

Ibandronato y el riesgo e fracturas no vertebrales y clínicas en mujeres con osteoporosis postmenopáusica: resultados de un metanálisis de estudios fase III. Harris TS, et al²

Se trata de un metanálisis de datos individuales de los pacientes de cuatro ensayos clínicos con ibandronato. Se evaluó el riesgo de fracturas no vertebrales y de fracturas clínicas comparando con placebo. Se concluye que las dosis altas de ibandronato, que son las comercializadas, ofrecen una eficacia significativa para fracturas clínicas y no vertebrales.

RESUMEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Financiación

El estudio fue financiado por Roche y GlaxoSmithKline, siendo uno de los autores empleado de Roche.

Pregunta de investigación

Se desea conocer si las dosis de ibandronato oral 150 mg mensual y endovenoso 3 mg trimestral reducen el riesgo de fracturas no vertebrales y clínicas respecto a placebo.

Métodos

Se incluyeron cuatro ensayos clínicos fase III de ibandronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusica de, al menos, dos años de seguimiento[5-8] (tabla 1). En todos los estudios los pacientes recibían diariamente suplementos con 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. Esta última dosis es subterapéutica.

Se agruparon las dosis aprobadas (oral 150 mg/mes e IV 3 mg/3 meses) y la IV 2 mg/2 meses en el grupo de "dosis altas" para compararlas con placebo.

Se incluyeron los grupos de pacientes de los distintos ensayos que hubieran recibido ibandronato a dosis altas o placebo (tabla 1).

LECTURA CRÍTICA

No se menciona ninguna búsqueda de otros estudios.

En ninguno de los ensayos la fractura no vertebral era la variable principal de resultado. En ambos se recogía como un resultado de seguridad.

Se están agrupando posologías claramente diferentes.

Ningún ensayo compara el ibandronato a dosis altas con placebo. Los ensayos BONE e IV fracture aportaban los pacientes con placebo, mientras que MOBILE y DIVA aportaban los pacientes con ibandronato. Así que lo que tenemos es una comparación indirecta con ramas de diferentes ensayos clínicos. La evidencia que nos puede proporcionar estará a nivel de la de estudios observacionales, ya que no parten de una misma población ni cada paciente fue aleatorizado a prescribir dosis altas de ibandronato o placebo⁴.

Los riesgos basales son diferentes ya que, en los ensayos con placebo, era criterio de inclusión la presencia de fracturas vertebrales previas y, por lo tanto, eran pacientes con mayor riesgo.

Tabla 1. Estudios incluidos.

ESTUDIO	CRITERIOS INCLUSIÓN	RESULTADO PRINCIPAL	FRACTURAS NO VERTEB. COMUNICADAS COMO RESULTADO	GRUPOS TRATAMIENTO	DURACIÓN
BONE ⁵	DMO lumbar T-score (-2,0 a -5,0) y 1-4 fracturas vertebrales	Fractura vertebral	Secundario de eficacia	Oral 20 mg intermit. Oral 2,5 mg/día Placebo	3 años
IV Fracture ⁶	DMO lumbar T-score (-2,0 a -5,0) y 1-4 fracturas vertebrales	Fractura vertebral	Secundario de eficacia	IV 1 mg/3 meses IV 0,5 mg/3 meses Placebo	3 años
MOBILE ⁷	DMO lumbar T-score (-2,5 a -5,0)	Cambio en DMO lumbar	De seguridad	Oral 2,5 mg/día Oral 50+50 mg/ mes Oral 100 mg/mes Oral 150 mg/mes	2 años
DIVA ⁸	DMO lumbar T-score (-2,5 a -5,0)	Cambio en DMO lumbar	De seguridad	Oral 2,5 mg/día IV 2 mg/2 meses IV 3 mg/3 meses	2 años

Se resaltan los grupos de tratamiento que se incluyeron en el metanálisis de Harris y la duración de los ensayos.
DMO: Densidad mineral ósea.

RESUMEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ibandronato o de placebo (tabla 2).

La variable principal de resultado fue “fracturas no vertebrales principales” (clavícula, húmero, muñeca, cadera, pelvis, pierna). También se evaluó el conjunto de fracturas no vertebrales (excepto de cráneo y dedos) y las fracturas clínicas (no vertebrales más vertebrales sintomáticas).

Se utilizaron modelos de regresión de Cox para calcular los *hazard ratios* (HR)* ajustando por edad, densidad mineral ósea (DMO) basal en cadera y antecedentes de fracturas.

Se construyeron dos modelos:

Modelo de dos años: incluía los datos de ibandronato a dosis altas y los dos primeros años de los estudios con placebo, dada la diferente duración de los estudios.

Modelo de todos los años: con datos de tres años de placebo y de dos años de ibandronato.

LECTURA CRÍTICA

No se proporciona la prevalencia basal de fracturas vertebrales de los estudios MOBILE y DIVA.

Es extraño que, siendo este criterio menos restrictivo que el de intención de tratar (ITT) en los ensayos originales, el número de pacientes en el metanálisis resulte ser menor que el de los estudios MOBILE y DIVA que aportaban los pacientes con ibandronato.

El significado del modelo de todos los años es incomprensible dado que sólo se dispone de ensayos de dos años de duración para ibandronato a dosis altas. Una idea de lo que pretendían los autores la dan las figuras 1 y 2.

Lo que desciframos es asombroso: ¡se están comparando las fracturas de dos años con ibandronato con las de tres años con placebo!

(*) La razón de riesgos (hazard ratio, HR) es una medida de asociación que se usa en el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox; es similar al riesgo relativo con la diferencia de que incorpora el tiempo en el que se producen los sucesos. Se puede consultar una exposición sobre el tema en: Martínez-González MA et al. ¿Que es el hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. Med Clin (Barc). 2008;131(2):65-72.

Tabla 2. Poblaciones (ITT) de los ensayos incluidos en los metanálisis.

ESTUDIO	GRUPOS TRATAMIENTO	METANÁLISIS HARRIS ²	METANÁLISIS CRANNEY ³	ENSAYO PUBLICADO*
BONE⁵	Oral 20 mg intermitente	976		977
	Oral 2,5 mg/día	977	1.954	977
	Placebo	975	975	975
	Total	2.928	2.929	2.929
IV Fracture⁶	IV 1 mg/3 meses	961		961
	IV 0,5 mg/3 meses	950	1.911	950
	Placebo	949	949	949
	Total	2.860	2.860	2.860
MOBILE⁷	Oral 2,5 mg/día	392	393	395
	Oral 50+50 mg/mes	391		396
	Oral 100 mg/mes	392	1.179	396
	Oral 150 mg/mes	391		396
	Total	1.566	1.572	1.583
DIVA⁸	Oral 2,5 mg/día	457	457	465
	IV 2 mg/2 meses	440		448
	IV 3 mg/3 meses	459	902	469
	Total	1.356	1.359	1.382
MOBILE+DIVA	Total	2.922	2.931	2.965

(*) En los ensayos publicados, la población por ITT se definía como los pacientes que al menos recibían una dosis y acudían a una visita de seguimiento.

RESUMEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados

Tabla 3. Figuras 1 y 2.

Conclusión

Las dosis altas de ibandronato, que incluyen las aprobadas oral 150 mg/mes e IV 3 mg/3 meses, reducen significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales.

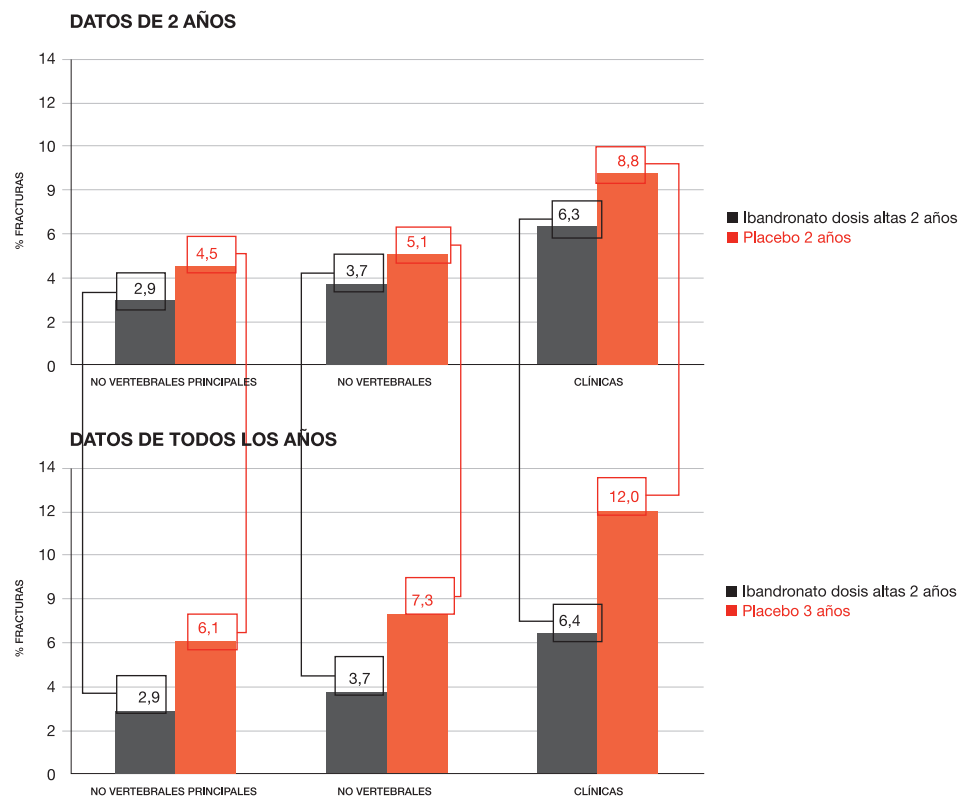
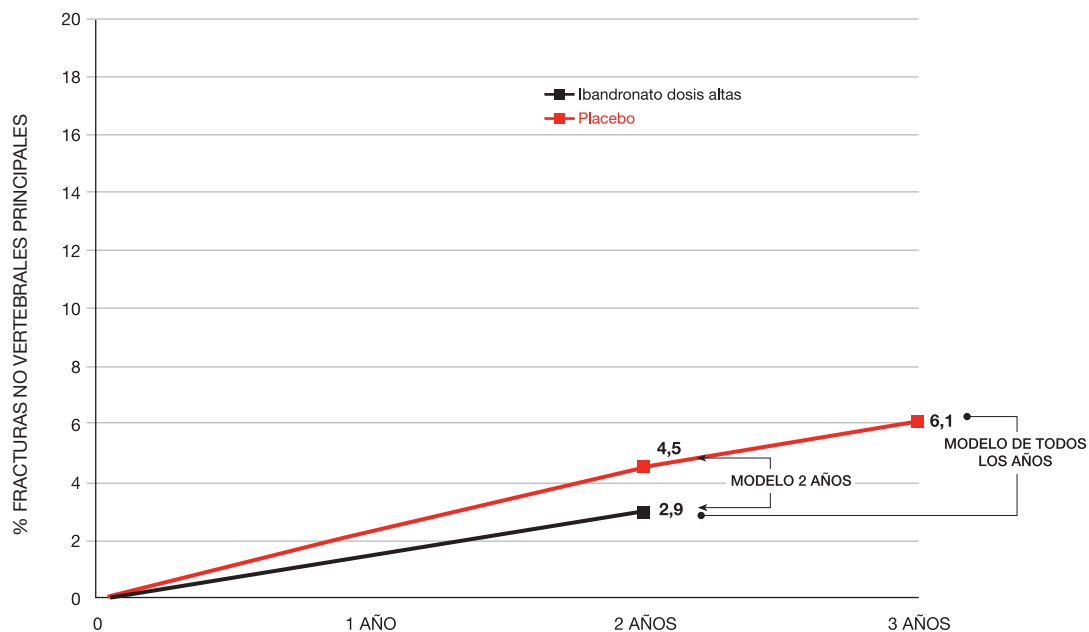
LECTURA CRÍTICA

El modelo de todos los años es engañoso.

Es falsa ya que el análisis menos sesgado no ha encontrado diferencias significativas frente a placebo en fracturas no vertebrales.

Tabla 3. Comparación del ibandronato a dosis altas con el placebo en la tasa de fracturas.

FRACTURA	MODELO DE 2 AÑOS		MODELO DE TODOS LOS AÑOS	
	HR	IC95%	HR	IC95%
No vertebral principal	0,717	0,48 a 1,08	0,656	0,45 a 0,96
No vertebral	0,729	0,51 a 1,04	0,701	0,50 a 0,99
Clínica	0,706	0,54 a 0,93	0,730	0,56 a 0,95

Figura 1. Porcentajes de fracturas en los modelos de 2 años y de todos los años (adaptado de referencia 2).**Figura 2.** Porcentaje de fracturas no vertebrales principales con los años. Sólo se dispone de datos de dos años con ibandronato así que no tiene sentido compararlos con los de tres años con placebo.

Recapitulando, tenemos una comparación de la rama con tratamiento activo de unos ensayos y de la rama placebo de otros. Las fracturas no vertebrales se comunicaban como variables de eficacia secundarias en los primeros y como efectos adversos en los segundos. El nivel de evidencia que podemos obtener de todo ello no va más allá que el de un estudio observacional, y la fuerza de las recomendaciones que podemos basar en estos datos es escasa. Con estas limitaciones, vemos que no hay datos para afirmar que el ibandronato a las dosis comercializadas sea mejor que el placebo para la prevención de fracturas no vertebrales.

Ibandronato para la prevención de fracturas no vertebrales: un análisis agregado de datos individuales de pacientes. Cranney A, et al³

Es un metanálisis de datos individuales de pacientes de los ensayos clínicos que comparaban dosis altas de ibandronato (las comercializadas) con dosis bajas. Se evaluó la eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales. Se concluye que el conjunto de dosis altas de ibandronato ofrece una reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales respecto a las bajas.

RESUMEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Financiación

El estudio contó con una beca de Hoffman-Roche. Hoffman, Roche y GlaxoSmithKline les proporcionaron los datos individuales de pacientes. Se afirma que el análisis se realizó sin influencia de las compañías.

Pregunta de investigación

Se desea estimar la eficacia de las dosis altas de ibandronato respecto a las dosis bajas en la prevención de fracturas no vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Selección de estudios

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos de al menos un año de duración. Los ensayos eran considerados de tratamiento si la DMO basal en columna lumbar era T-score $\leq -2,5$ ó la prevalencia basal de fracturas vertebrales $>20\%$ o la edad media era de más de 60 años. Se evaluaron ocho ensayos. Todos los estudios fueron realizados por las compañías farmacéuticas que les suministraron los datos de pacientes. Para el análisis principal, sólo los estudios MOBILE y DIVA proporcionaban datos.

Métodos

Se comparó el conjunto de dosis altas de ibandronato (oral 150 mg/mes, IV 3 mg/3 meses e IV 2 mg/2 meses), con el de resto de dosis (orales 2,5 mg/día, 50+50 mg/ mes y 100 mg/mes) y con la dosis baja (oral 2,5 mg/día).

En cada comparación sólo se utilizaron los estudios que aportaban datos de ambos conjuntos de dosis para así mantener la aleatorización.

La variable principal de resultado fue "fracturas no vertebrales principales" (clavícula, húmero, muñeca, cadera, pelvis, pierna).

LECTURA CRÍTICA

En ninguno de los ensayos la fractura no vertebral era la variable principal de resultado.

Se están agrupando posologías claramente diferentes.

RESUMEN DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Se realizó un análisis por ITT de supervivencia durante 2 años. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para calcular los HR ajustando por edad, DMO basal en columna lumbar y antecedentes de fracturas clínicas.

Resultados (tabla 4)

También se suministra el dato de la comparación de la dosis de 2,5 mg/día con el placebo: $n = 3.212$, HR no ajustado = 1,073 (IC95% 0,79 a 1,46)

Conclusión

Los datos sugieren que las dosis altas de ibandronato, que incluyen la oral 150 mg/mes y la IV 3 mg/3 meses, administradas durante 2 años, reducen significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales en comparación con la dosis de 2,5 mg/día.

En el resumen se concluye simplemente que las dosis altas de ibandronato (oral 150 mg/mes, IV 3 mg/3 meses) reducen significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas

LECTURA CRÍTICA

No está claro lo que significa el análisis por ITT puesto que las poblaciones utilizadas en el metanálisis son menores que las de los ensayos publicados MOBILE y DIVA (tabla 2).

Las poblaciones de la tabla de resultados no son las comunicadas en otra parte del mismo artículo (comparar las tablas 2 y 4 del presente artículo, correspondientes a las de las páginas 294 y 295 del artículo original, respectivamente)

Las poblaciones son diferentes a las de los ensayos publicados y prácticamente coinciden con las del metanálisis de Harris (tabla 2).

Se han comparado dosis altas con las bajas. Ni siquiera está demostrado que con ibandronato no se produzcan más fracturas no vertebrales que con placebo.

La conclusión del resumen no es la misma que la del artículo.

Tabla 4. Comparación de dosis altas con bajas de ibandronato en la tasa de fracturas no vertebrales principales.

ESTUDIOS	POBLACIÓN	CONJUNTO DE DOSIS ALTAS	CONJUNTO DE DOSIS BAJAS	HR	IC95%
DIVA ^a	1.356	IV 2 mg/2 meses IV 3 mg/3 meses	Oral 2,5 mg/día	0,569	0,324 a 0,997
MOBILE ^c DIVA ^a	2.139	Oral 150 mg/mes IV 2 mg/2 meses IV 3 mg/3 meses	Oral 2,5 mg/día	0,620	0,395 a 0,973
MOBILE ^c DIVA ^a	2.924	Oral 150 mg/mes IV 2 mg/2 meses IV 3 mg/3 meses	Oral 2,5 mg/día Oral 50+50 mg/mes Oral 100 mg/mes	0,634	0,427 a 0,943

Adaptada de tabla 2 de Cranney et al³.

Aplicabilidad de los resultados de ambos metanálisis

La pregunta que necesita contestarse el clínico es: el ibandronato a las dosis utilizadas (normalmente 150 mg/mes) ¿reduce realmente el riesgo de fracturas no vertebrales, y especialmente de cadera, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica?

Para intentar contestarla, primero nos encontramos con el problema de que no existe ningún ensayo clínico diseñado para responder a esta cuestión. La variable principal de los ensayos con dosis altas de ibandronato era la variación de DMO.

Tras la remisión de los estudios MOBILE y DIVA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) propone la indicación de “tratamiento de la osteoporosis para reducir el riesgo de fracturas vertebrales”, con la aclaración de que “la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida”^{9,10}.

El NICE realiza un metanálisis con las dosis autorizadas respecto a la dosis de 2,5 mg/día usando como variable de resultado la comunicada en los estudios publicados: “fracturas osteoporóticas clínicas”, menos restringida que la de los metanálisis que hemos evaluado. Este análisis no será tan fino como el de datos individuales de pacientes pero, al menos, se centra en las dosis autorizadas, no hay un baile de poblaciones de los ensayos y se proporcionan las incidencias de fractura de los distintos grupos (tabla 5).

Se concluye que el ibandronato a las dosis autorizadas no ha demostrado diferencias con la dosis de 2,5 mg/día. Además, en el estudio BONE el ibandronato 2,5 mg/día no demostró diferencias con placebo en fracturas clínicas no vertebrales (riesgo relativo = 1,11, IC95% 0,83 a 1,49). El nivel

de evidencia de que se dispone es muy bajo por ser indirecta y de variables diferentes¹¹.

Vemos que los datos de prevención de fracturas, tal y como se comunicaron en los ensayos originales, llevan a una interpretación bien diferente a la dada en los metanálisis comentados y coherente con las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras.

Repasemos la información disponible:

- **Un ensayo (BONE)** que evalúa fracturas vertebrales no encuentra diferencias entre ibandronato 2,5 mg/día (dosis que no se ha comercializado) frente a placebo en la prevención de fracturas no vertebrales.
- **Dos ensayos (MOBILE y DIVA)**, diseñados para valorar cambios en DMO con ibandronato en dosis altas frente a la de 2,5 mg/día, no encuentran diferencias en las fracturas osteoporóticas clínicas.
- **Metanálisis de Harris.** Con comparaciones indirectas y, por lo tanto bajo nivel de evidencia, no encuentra diferencias significativas entre el ibandronato a dosis altas frente a placebo en el riesgo de fracturas no vertebrales principales a dos años.
- **Metanálisis de Cranney.** Encuentra diferencias significativas a favor del ibandronato a dosis altas frente a la de 2,5 mg/día en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales principales, pero ni siquiera está demostrado que la dosis de 2,5 mg no aumente el riesgo de fractura frente a placebo.
- **Revisión del NICE y evaluación de la EMA.** No encuentran ninguna evidencia de la eficacia del ibandronato en la prevención de fracturas no vertebrales.

Tabla 5. Comparación de dosis altas con bajas de ibandronato en fracturas clínicas.

ESTUDIO	DOSIS ALTAS	FRACTURAS/N	DOSIS BAJAS	FRACTURAS/N	RR	IC95%
MOBILE ⁷	Oral 150 mg/mes	27/396	Oral 2,5 mg/día	24/395	1,12	0,66 a 1,91
DIVA ⁸	IV 3 mg/3 meses	23/469	Oral 2,5 mg/día	29/465	0,79	0,46 a 1,34
Conjunto					0,94	0,65 a 1,36

Uno de los fundamentos de las revisiones sistemáticas es la transparencia y reproducibilidad de las mismas, pero esto es imposible de lograr cuando se usan los datos en poder de las compañías y a los que nadie más tiene acceso. En este sentido se echa en falta que ninguno de los metanálisis comentados proporcione los números absolutos de fracturas no vertebrales principales por grupo de tratamiento en los diferentes estudios.

¿Han sido influyentes estos metanálisis para la práctica clínica?

En la Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis (2ª edición)¹², donde aparecen los logotipos del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Organización Médica Colegial junto a los de GlaxoSmithKline y Roche, se citan ambos trabajos. En es-

te documento podemos estudiar la tabla 6, que contiene numerosas falsedades en poco espacio.

Los metanálisis de Harris y Cranney nunca evalúan por separado la dosis de 150 mg/mes. Si algo se puede obtener del metanálisis de Harris, es que las dosis altas de ibandronato no han demostrado reducir el riesgo de fracturas no vertebrales respecto a placebo. El nivel de evidencia que se puede obtener de este estudio sería B como mucho.

No se puede derivar una evidencia de tipo A en fracturas de cadera de los metanálisis comentados. Se nos da como argumento que las fracturas no vertebrales principales incluyen cadera. La fractura de cadera nunca fue una variable analizada por separado en estos metanálisis y, con todos los datos a su disposición, la EMEA concluye que la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

Tabla 6. Tabla original objeto de crítica.

Niveles de evidencia antifractura

Fármaco	Vía de administración y dosis	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de cadera
Ibandronato	150 mg/mensual v.o.	A	A	A*

* En fracturas no vertebrales principales incluye cadera. Nuevos datos de meta-análisis de Harris y Cranney. Los meta-análisis de ibandronato son los únicos, junto con el estudio de zoledrónico, en mostrar eficacia en fracturas no vertebrales con dosis no diaria.

Extraído de referencia 12.

Conclusiones

El ibandronato a las dosis que se usan en la práctica clínica no dispone de ningún estudio cuyo objetivo sea la evaluación de fracturas.

Los metanálisis que han intentado evaluar su eficacia en prevención de fracturas no vertebrales tienen evidentes conflictos de interés y presentan varios problemas como agrupación de distintas dosis, comparaciones indirectas, análisis incorrectos y sospechosos cambios en las poblaciones.

No se ha demostrado que el ibandronato a las dosis utilizadas en la práctica clínica sea eficaz en la prevención de fracturas no vertebrales.

Las conclusiones que vertieron los autores de los estudios son tergiversadamente favorables al fármaco, problema que se ha magnificado cuando se han trasladado a una guía de práctica clínica. Quizá no sea sorprendente, ya que cada paso ha estado financiado por las compañías que comercializan el fármaco.

Bibliografía

1. Bonviva. Resumen de las características del producto. Roche Farma S.A. Julio 2009.
2. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237-45.
3. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of non-vertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):291-7.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible en www.cochrane-handbook.org.
5. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
6. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, 3rd, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2004;34(5):890-9.
7. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654-61.
8. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488-97.
9. European Public Assessment Report (EPAR). Bonviva (ibandronic acid). Scientific discussion. London (UK):European Medicines Agency; Sep 2005. Procedure N.º: EMEA/H/C/501/X/01. Disponible en <http://www.emea.eu.int>.
10. European Public Assessment Report (EPAR). Bonviva (ibandronic acid). Scientific discussion. London (UK):European Medicines Agency; 2007. Procedure N.º: EMEA/H/C/501/X/03. Disponible en <http://www.emea.eu.int>.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. (Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline) London: NICE, Sep 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=42361>.
12. Carbonell Abella C, Valdés y Llorca C. Tratamiento. In: IM&C SA, ed. *Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis (2ª edición)*. Madrid 2008:59-93.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web site

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López