

Zoledronato para la prevención de fracturas en mujeres sin osteoporosis

Zoledronate for the prevention of fractures in women without osteoporosis

Comentado de:

Bolland MJ, Zayna N, Mellar A, et al. *N Engl J Med*. 202516;392(3):239-248. doi:10.1056/NEJMoa2407031 PMID: 39813642¹

Resumen estructurado

Objetivo

Determinar si las infusiones de zoledronato cada cinco años pueden prevenir las fracturas vertebrales morfométricas y mantener la densidad mineral ósea en mujeres con edad entre 50 y 60 años que cursan la posmenopausia.

Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado prospectivo, doble ciego, con seguimiento a diez años, realizado en un centro de investigación clínica universitario en Auckland, Nueva Zelanda.

Población

Fueron incluidas 1054 mujeres de 50 a 60 años de edad, seleccionadas de manera aleatoria del padrón electoral de Auckland que tuvieran un puntaje T de densitometría en columna lumbar, cuello femoral o cadera total menor a 0 y mayor a -2.5 (puntajes de -1 o superiores indican densidad ósea normal) y no cumplieran con los siguientes criterios de exclusión: enfermedad sistémica mayor o enfermedad ósea metabólica, fractura clínica previa de columna o cadera, uso de bifosfonatos o terapia de reemplazo hormonal en los 12 meses anteriores, uso previo de zoledronato o uso de corticoides orales equivalentes a prednisona $\geq 2,5$ mg/día durante los seis meses precedentes.

Intervención

Las participantes fueron asignadas de manera aleatoria, en una proporción 1:1:1, a recibir dos infusiones separadas por cinco años. Un grupo recibió zoledronato 5 mg al inicio y a los cinco años (grupo zoledronato-

zoledronato); otro recibió zoledronato 5 mg al inicio y placebo a los cinco años (grupo zoledronato-placebo); y el tercero recibió placebo en ambos momentos (grupo placebo-placebo).

Medición de resultados principales

El desenlace primario fue la incidencia de fractura vertebral morfométrica, diagnosticada mediante radiografías espinales laterales realizadas al inicio del estudio y a los cinco y diez años de seguimiento. Las imágenes fueron evaluadas por uno de los autores, quien utilizó una escala semicuantitativa propuesta por Genant et al². La fractura vertebral fue definida como un cambio de al menos 20% en la altura vertebral respecto a la imagen basal y un aumento en el puntaje de la escala de al menos 0,5 puntos, con una puntuación final de al menos un punto. Los resultados fueron expresados como riesgos relativos con sus intervalos de confianza del 95%. Los análisis fueron realizados siguiendo el principio de intención de tratar. Los autores aplicaron imputación múltiple para los datos faltantes.

Resultados principales

De las 1054 participantes aleatorizadas (edad promedio 56 años), 1.003 (95,2%) completaron los diez años de seguimiento. Un total de 991 mujeres (94,0%) presentaron al menos dos radiografías espinales evaluables para el análisis morfométrico. Durante diez años de seguimiento fueron identificadas nuevas fracturas vertebrales en 22 mujeres (6,3%) del grupo zoledronato-zoledronato, 23 (6,6%) del grupo zoledronato-placebo y 39 (11,1%) del grupo placebo-placebo. La **tabla 1** presenta los resultados principales. No se evidenció disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas al comparar zoledronato-placebo vs. placebo-placebo. El número necesario a tratar para prevenir una fractura vertebral morfométrica adicional fue de 21 para la rama zoledronato- zoledronato y 22 para zoledronato-placebo.

Tabla 1. Eficacia de las infusiones de zoledronato para la prevención de fracturas en comparación con placebo en el análisis de intención por tratar.

| Desenlaces | Zoledronato-Zoledronato vs. Placebo-Placebo (IC 95%, valor de p)* | Zoledronato-Placebo vs. Placebo-Placebo (IC 95%, valor de p)* |
|---------------------------------|---|---|
| Fractura vertebral morfométrica | 0,56 (0,34 a 0,92, p = 0,04) | 0,59 (0,36 a 0,97, p = 0,08) |
| Fractura por fragilidad | 0,72 (0,55 a 0,93) | 0,79 (0,61 a 1,02) |
| Cualquier fractura | 0,70 (0,56 a 0,88) | 0,77 (0,62 a 0,97) |
| Fractura osteoporótica mayor | 0,60 (0,42 a 0,86) | 0,71 (0,51 a 0,99) |

Nota: *Los intervalos de confianza no se encuentran ajustados por comparaciones múltiples, por lo cual se reporta el valor de p ajustado para el desenlace primario. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Conclusiones

Las infusiones de zoledronato cada cinco años fueron eficaces para reducir el riesgo de fracturas vertebrales

morfométricas en mujeres sin osteoporosis transitando la posmenopausia de 50 a 60 años de edad. La infusión por única vez también demostró eficacia, aunque en menor

medida. El efecto podría estar relacionado a un efecto protector sobre la densidad mineral ósea y una disminución del recambio óseo.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Becas del Consejo de Investigación en Salud de Nueva Zelanda. Los autores declararon no tener conflictos de interés.

Comentario

La osteoporosis representa un problema de salud pública significativo en Argentina, con 17.000 casos anuales que afectan principalmente a mujeres mayores de 65 años que transitan la menopausia². En la actualidad, los bifosfonatos son útiles para reducir el riesgo de fracturas y se utilizan en mujeres que tienen un puntaje de T mayor a -2,5, sin embargo, el 80% de las fracturas vertebrales ocurren en mujeres sin osteoporosis³.

La propuesta de los autores resulta novedosa, dado que implicaría indicar un tratamiento preventivo con bifosfonatos en mujeres sin osteoporosis y en un rango etario anterior a la edad en la cual se suele recomendar el tamizaje de osteoporosis con densitometría^{4,5}.

El estudio presenta como principal fortaleza su diseño metodológico robusto, ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que logró mantener un seguimiento durante diez años con una mínima pérdida de participantes. Esta solidez metodológica confiere alta validez interna a los resultados obtenidos. Sin embargo, presenta limitaciones importantes que restringen su aplicabilidad. La población estudiada fue muy específica: mujeres con edad comprendida entre 50 y 60 años cursando la posmenopausia temprana, con valores de puntaje T entre 0 y -2,5, siendo además en su gran mayoría (84 a 87%) de ascendencia europea. Esta homogeneidad poblacional hace que los resultados puedan no extrapolarse a otras poblaciones con características diferentes. Adicionalmente, existe una limitación metodológica relevante en cuanto al desenlace primario elegido: las fracturas vertebrales morfométricas detectadas mediante radiografía son medidas subrogadas, y muchas de ellas pueden ser asintomáticas. Esta distinción es fundamental, ya que lo que realmente impacta en la calidad de vida de las pacientes son las fracturas que generan síntomas y consecuencias clínicas concretas⁶. Si bien este estudio documentó una disminución de las fracturas totales, por fragilidad y osteoporóticas mayores, estos desenlaces fueron secundarios y no estuvieron ajustados por comparaciones múltiples, por lo cual deben considerarse hallazgos exploratorios⁷.

Conclusiones de las comentadoras

Si bien la propuesta de los autores resulta novedosa, la relevancia clínica del desenlace principal del estudio, es decir la reducción en la incidencia de fracturas asintomáticas detectadas radiológicamente, es cuestionable. Por otro lado, debería considerarse la costo-efectividad y el impacto presupuestario de esta estrategia antes de proceder a su implementación a gran escala.

Publicado el 29/12/2025

María Elena Zapiola

[Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

maria.zapiola@hospitalitaliano.org.ar; <https://orcid.org/0000-0003-0662-284X>]

Ingrid Annabel Benjaminsen

[Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

ingrid.benjaminsen@hospitalitaliano.org.ar <https://orcid.org/0009-0001-6973-6847>]

Zapiola ME, Benjaminsen I. Infusiones de zoledronato para la prevención de fracturas en mujeres con densidad mineral ósea normal. Evid Actual Pract Ambul. 2025;28(4):e007188. Available from: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v28i3.7188>. **Comentado de:** Bolland MJ, Zayna N, Mellar A, et al. Fracture Prevention with Infrequent Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age N Engl J Med. 2025;392(3):239-248. doi:10.1056/NEJMoa2407031. PMID: 39813642



Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional
(CC BY-NC-SA 4.0)

Declaración de uso de inteligencia artificial

No fueron utilizadas herramientas de IA para la redacción de este artículo.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

Este artículo no contó con fuentes de financiamiento específicas. Los autores declararon no poseer conflictos de interés.

Declaración de revisión editorial

Artículo no evaluado por pares externos. Por sus características, este artículo fue evaluado por el Comité Editorial de Evidencia.

Referencias

1. Bolland MJ, Nisa Z, Mellar A, et al. Fracture Prevention with Infrequent Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 [citado 2025 dic 27];392(3):239-248. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2407031> PMID: [39813642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39813642/)
2. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1993 [citado 2025 dic 27];8(9):1137-48. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915> PMID: [8237484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8237484/)
3. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2006 [citado 2025 dic 27];17(9):1404-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0135-9> PMID: [16699736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16699736/)
4. US Preventive Services Task Force; Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2025 [citado 2025 dic 27];333(6):498-508. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.27154> PMID: [39808425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39808425/)
5. Sguiglia S. Actualización de las recomendaciones de tamizaje de la osteoporosis de la USPSTF. *Evid actual pract ambul* [Internet]. 2025; [citado 2025 dic 27]; 28(1):e007156. DOI: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v28i2.7156>
6. Bocles I, Gimutky JI. La mayoría de los marcadores sustitutos sugeridos por la entidad reguladora de los EE.UU. para la aprobación de medicamentos en enfermedades crónicas tiene evidencia limitada. *Evid actual pract ambul* [Internet]. 21 de noviembre de 2024 [citado 2025 dic 27];27(4):e007133. DOI: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v28i1.7133>
7. Li G, Taljaard M, Van den Heuvel ER, et al. An introduction to multiplicity issues in clinical trials: the what, why, when and how. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2017 [citado 2025 dic 27];46(2):746-755. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw320> PMID: [28025257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28025257/)

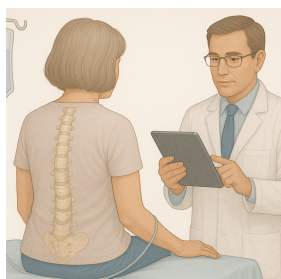


Imagen de portada: Ilustración realizada por el Comité Editorial de Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria, creada con tecnología de inteligencia artificial (DALL·E, OpenAI). Representa la infusión endovenosa de una medicación para fortalecer la densidad mineral ósea de la columna vertebral. La imagen fue creada exclusivamente con fines ilustrativos para acompañar el artículo y no representa productos reales.