



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Reacciones Adversas Musculoesqueléticas
a Bifosfonatos**

D^a María Teresa Yuste Pérez

2018

Autorización de los directores de tesis

D. Jesús Hernández Cascales, Catedrático de Universidad del Área de Farmacología en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Murcia,

D. Alfonso Carvajal García-Pando, Profesor jubilado de la Universidad de Valladolid del Área de Farmacología del Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología,

Dra. D^a. María José Peñalver Jara, Técnico del Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia, AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Reacciones adversas musculoesqueléticas a bifosfonatos", realizada por D^a María Teresa Yuste Pérez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 28 de mayo de 2018

Índice

i.	Agradecimientos.....	vii
ii.	Resumen.....	ix
iii.	Abstract.....	xiii
iv.	Abreviaturas.....	xvii
v.	Lista de ilustraciones.....	xxi
I.	Introducción.....	1
1.	El hueso.....	2
1.1.	Funciones y estructuras óseas.....	2
1.2.	El recambio óseo.....	8
2.	Bifosfonatos.....	10
2.1.	Estructura química de los bifosfonatos.....	11
2.2.	Mecanismo de acción de los bifosfonatos.....	13
2.3.	Farmacocinética de los bifosfonatos.....	19
2.4.	Usos terapéuticos de los bifosfonatos.....	21
2.4.1.	<i>Osteoporosis</i>	22
2.4.2.	<i>Osteoporosis inducida por glucocorticoides y la asociada a trasplantes</i>	26
2.4.3.	<i>Osteoporosis inducida por inmovilidad y otras causas de pérdida aguda de hueso</i>	27
2.4.4.	<i>Enfermedad de Paget</i>	28
2.4.5.	<i>Cáncer</i>	29
2.4.5.1.	<i>Cáncer de mama</i>	29
2.4.5.2.	<i>Cáncer de próstata</i>	30

2.4.5.3. <i>Mieloma múltiple</i>	31
2.4.5.4. <i>Otros tipos de cáncer</i>	31
2.4.6. <i>Osteogénesis imperfecta</i>	32
2.4.7. <i>Otras indicaciones</i>	33
2.5. Reacciones adversas a bifosfonatos.....	34
2.5.1. <i>Intolerancia digestiva</i>	34
2.5.2. <i>Reacciones de fase aguda</i>	36
2.5.3. <i>Hipocalcemia</i>	37
2.5.4. <i>Reacciones locales en el lugar de la inyección</i>	38
2.5.5. <i>Trastornos inflamatorios oculares</i>	38
2.5.6. <i>Nefrotoxicidad</i>	39
2.5.7. <i>Fibrilación ocular</i>	40
2.5.8. <i>Seguridad a largo plazo. Mortalidad</i>	40
2.6. Reacciones adversas musculoesqueléticas asociadas a bifosfonatos.....	42
2.6.1. <i>Osteonecrosis de mandíbula</i>	42
2.6.2. <i>Fracturas atípicas</i>	46
2.6.3. <i>Osteomalacia</i>	49
2.6.4. <i>Dolor óseo, muscular o articular. Artritis</i>	50
2.6.5. <i>Sinovitis y síndrome del túnel carpiano</i> .	51
II. Objetivos.....	54
2.1. Objetivos generales.....	56
2.2. Objetivos específicos.....	57

III. Método.....	60
3.1. Diseño del estudio.....	63
3.2. Base de datos FEDRA. Selección de los casos de interés y estrategia de las búsquedas.....	67
3.3. Base de datos VigiBase. Selección de los casos de interés y estrategia de las búsquedas.....	70
3.4. Análisis estadístico.....	71
IV. Resultados.....	74
4.1. Búsquedas y análisis en la base de datos FEDRA.....	76
4.1.1. Análisis de desproporcionalidad en la base datos FEDRA.....	96
4.1.2. Factores de riesgo de la gravedad de las reacciones musculoesqueléticas.....	98
4.2. Búsquedas y análisis en la base de datos VigiBase.....	101
V. Discusión.....	108
5.1. Reacciones musculoesqueléticas en FEDRA. Serie de casos y análisis de desproporcionalidad.....	114
5.2. Síndrome del túnel carpiano.....	123
5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	127
VI. Conclusiones.....	132
VII. Bibliografía.....	138
VIII. Anexos.....	174
ANEXO I. Factores de riesgo de la gravedad de las reacciones consideradas. Resultados del análisis multivariante.....	176
ANEXO II. Análisis de regresión logística.....	188
ANEXO III. Procedimiento de gestión de señales en el CTSEFV.....	192

ANEXO IV. Comentarios de la AEMPS en relación con la posible señal bifosfonatos y síndrome del túnel carpiano.....	200
ANEXO V. Glosario de términos empleados en farmacovigilancia.....	202

Agradecimientos

A mi tutor y director, el Prof. Dr. Jesús Hernández Cascales, por guiarme, dirigirme y corregirme a lo largo de los años en los que hemos llevado a cabo este proyecto.

A mi director, el Prof. Dr. Alfonso Carvajal García-Pando, por introducirme en el campo de la Farmacovigilancia, por sus enseñanzas, sus correcciones y el gran esfuerzo dedicado a este trabajo.

A mi directora, la Dra. María José Peñalver Jara, por su ayuda en la realización de las búsquedas en la base de datos FEDRA y sus aportaciones a esta Tesis Doctoral.

Al Prof. Dr. Manuel Canteras Jordana, por su ayuda en la realización de los análisis estadísticos y en la interpretación de los mismos.

A el personal del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-León, por su amabilidad y su dedicación desinteresada para enseñarme el funcionamiento de la base de datos FEDRA y de los protocolos y manuales que requiere la Farmacovigilancia.

A Carmen Botella López, de la biblioteca Nebrija de la Universidad de Murcia, por facilitarme la obtención de los artículos y los libros necesarios para la realización de esta tesis.

A mi jefe, D. Francisco Alemán Alemán y mis compañeros, Juan y Clara, por su comprensión y colaboración para poder compaginar esta investigación con mi trabajo en la oficina de farmacia.

A mis padres, Joaquín y M^a Teresa, por enseñarme con su ejemplo la importancia del esfuerzo para conseguir los objetivos que uno se propone en la vida.

A mis hijos, Miguel y Teresa, que, a su manera, han tenido que sufrir ausencias para que yo pudiera realizar este trabajo y han sido mi mayor motivación para hacerlo.

A mi marido, Miguel Ángel, por animarme a terminar este proyecto, sin tu ayuda y tu paciencia habría sido imposible.

Resumen

Justificación

A través de los programas de notificación espontánea de varios países se han identificado distintas reacciones adversas musculoesqueléticas asociadas al uso de bifosfonatos. Aunque la mayor parte de reacciones son conocidas, su frecuencia, gravedad y factores de riesgo son desconocidos, así como los factores específicos que se asocian con una mayor gravedad de dichas reacciones.

Objetivos

Conocer la posible asociación causal entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de reacciones adversas musculoesqueléticas. Identificar las distintas reacciones musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos, su proporción, factores de riesgo, gravedad y factores determinantes de esa gravedad. Conocer los riesgos notificados de las reacciones adversas de interés. Elaborar una hipótesis de la etiopatogenia de estas reacciones. Evaluar la información oficial sobre reacciones musculoesqueléticas asociadas a bifosfonatos, así como la relación beneficio riesgo de estos medicamentos a la luz de los resultados obtenidos.

Método

Para conocer la posible asociación causal entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de reacciones adversas musculoesqueléticas

se han utilizado las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y del *WHO-Uppsala Monitoring Centre* (VigiBase). Se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo (serie de casos) y analítico (estudio caso no caso) de carácter retrospectivo. Se ha realizado un análisis de regresión logística para conocer los factores asociados a la gravedad de los casos.

Resultados

En las búsquedas llevadas a cabo en la base de datos FEDRA, estudio observacional descriptivo, se identificaron 18.273 notificaciones (registros) de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo; el total de notificaciones contenidas en ese momento en la base de datos era de 237.077 (10 abril, 2017); Las notificaciones de estos trastornos musculoesqueléticos representaban el 7,71% del total. De un total de 2959 notificaciones de reacciones adversas a bifosfonatos identificadas en FEDRA, 992 notificaciones correspondían a reacciones musculoesqueléticas; estas reacciones representaron para este grupo de fármacos el 33,52% del total. Se presentan las series de casos de las reacciones de interés, analizando la edad, latencia, gravedad, desenlace, otra medicación o enfermedades, para cada una de las reacciones seleccionadas; también se analizan las posibles diferencias entre los distintos bifosfonatos. En el análisis de desproporcionalidad se obtienen valores de ROR superiores a la unidad para todas las reacciones adversas analizadas excepto para la parestesia; para los espasmos musculares el valor del estimador no fue estadísticamente significativo. Del análisis de las curvas de supervivencia se deduce que las reacciones consideradas como graves se producen con periodos de exposición mayores que las no graves. El análisis de regresión logística muestra que sólo el periodo de exposición superior a 30 días se asocia

de forma significativa con la gravedad. En la búsqueda llevada cabo en VigiBase se investigaron específicamente casos del síndrome del túnel carpiano. Se identificaron 6.006 casos hasta octubre de 2017; en la misma fecha el total de notificaciones registradas en la base de datos era de 15.521.955. Entre los 121.264 casos notificados relacionados con los bifosfonatos, 457 eran casos de síndrome del túnel carpiano (377 por 100.000); se identificaron también 226 casos de sinovitis (186 por 100.000) La mayor parte se refieren a personas mayores y mujeres. En el ácido alendrónico se concentraron la mayoría de los casos notificados; se estimó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a distintos bifosfonatos y la aparición de síndrome de túnel carpiano.

Conclusiones

Se han detectado reacciones adversas musculoesqueléticas que no figuran en la información de los productos que contienen bifosfonatos; éste sería el caso del síndrome del túnel carpiano. Otras reacciones como la rigidez o la artritis, nombrada como tal, tampoco figuran en la información oficial. Se ha valorado también la gravedad que revisten muchas de estas reacciones e identificado algunos de los factores de riesgo como el tiempo de exposición. La información sobre la seguridad de los bifosfonatos aportada por este trabajo, junto con la aportada por las publicaciones en la literatura, exigirían una reevaluación y actualización de la relación beneficio riesgo de estas sustancias. Los resultados avalan la inclusión de nuevos datos en la información de estos productos y la generación de una señal, y su verificación, sobre síndrome del túnel carpiano.

Abstract

Prior grounds

Through Spontaneous Reporting Programmes in several countries, adverse musculoskeletal reactions have been identified, related to the use of bisphosphonates. Although most reactions are already known, their frequency, severity, and risk factors are yet unknown, as specific factors -linked with higher severity of reactions- also are.

Focus

Getting to know the plausible causal relationship between bisphosphonates exposure and adverse musculoskeletal reactions emersion. Identifying the diverse musculoskeletal reactions associated with bisphosphonates, their ratios, risk issues, severity and determining factors of such severity. Knowing the reported risks of the concerned adverse reactions. Drawing up a hypothesis of the etiopathogenesis to these reactions. Evaluating official datum on musculoskeletal reactions involving bisphosphonates, as well as the risk-benefit liaison of these drugs, considering derived consequences.

Approach

To determine likely causal associations between bisphosphonates exposure and adverse musculoskeletal reactions appearance, the Spanish Pharmacovigilance System (FEDRA) databases have been used, in addition to the ones from the WHO-Uppsala Monitoring Centre

(VigiBase). Both descriptive (“case series”) and also analytical (“case-by-case study”) retrospective observational studies have been carried out. A logistic regression analysis has been performed to determine those factors, collateral with the severity of the cases.

Results

Over querying the FEDRA database, (descriptive observational study), 18.273 notifications (registrations) of musculoskeletal and connective-tissue disorders were identified; the total amount of notifications contained in the database at that time was 237.077 (10 April 2017). Notifications of these musculoskeletal disorders represented 7,71% of the total. Out of a sum of 2.959 reports of identified adverse reactions to bisphosphonates in FEDRA, 992 reports were for musculoskeletal reactions; these reactions accounted for 33,52% of the total for this group of drugs. The case series of the reactions of interest are presented, analysing age, latency, severity, outcome, other medication or diseases, for each of the selected reactions; the possible discrepancies between the different bisphosphonates are also reviewed. In the disproportionality analysis, ROR (Reporting Odds Ratio) values above 1 are obtained for all the adverse reactions analyzed except for paresthesia; for muscle spasms the value of the estimator was not statistically relevant. The close look of the survival curves shows that reactions considered as severe occur with longer exposure periods than non-severe ones. Logistic regression analysis shows that only the exposure period above 30 days is significantly associated with severity. Concerning the VigiBase search carried out, cases of carpal tunnel syndrome were specifically investigated. A total of 6.006 cases were identified until October 2.017; on the same date, the total number of notifications registered in the database was

15.521.955. Among the 121.264 reported cases related to bisphosphonates, 457 were cases of carpal tunnel syndrome (377 per 100.000); 226 cases of synovitis (186 per 100.000) were also identified, mainly referred to the elderly and women. Most of the reported cases were about alendronic acid; it was appraised a statistically significant association between different bisphosphonates exposure and the development of carpal tunnel syndrome.

Conclusions

Adverse musculoskeletal reactions -not forewarned in the information on bisphosphonate products- have been detected; this would be the case with carpal tunnel syndrome. Other reactions such as muscular rigidity, or also -so appointed- arthritis, do not feature in the official information. The severity involved by these reactions has also been assessed and some of the risk factors such as time of exposure have been identified. The information on the safety of bisphosphonates provided by this work, together with that provided by publications in the literature, would require a reassessment and updating of the risk-benefit balance of these substances. The results endorse the inclusion of new data in the information of these products and the generation of a signal, and its verification, on carpal tunnel syndrome.

Abreviaturas

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AppCp	<i>Adenosin 5´-[β,γ-metilen]trifosfato</i>
ASBMR	<i>American Society for Bone and Mineral Research</i>
ATP	<i>Adenosín trifosfato</i>
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
CA/CCAA	<i>Comunidad(s) Autónoma(s)</i>
CAFV/CCAAFV	<i>Centro/s Autonómico/s de Farmacovigilancia</i>
CTSEFV-H	<i>Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano</i>
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
EE.UU.	<i>Estados Unidos de América</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEDRA	<i>Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (Base de datos española de reacciones adversas)</i>
FIT	<i>Fracture Intervention Trial</i>

FPP-SINTASA	<i>Farnesildifosfato sintasa</i>
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
HMG-CoA reductasa	<i>3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa</i>
HORIZON	<i>Zoledronic Acid Once Yearly Trial</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRajustado	<i>Hazard Ratio ajustado.</i>
IC	<i>Information Component, Componente de información</i>
IC0,25	<i>Intervalo de Confianza del Componente de Información</i>
IC95%	<i>Intervalo de Confianza al 95% de la Odds Ratio.</i>
IL	<i>Interleucina</i>
IMC	<i>Índice de Masa Corporal</i>
IPP	<i>Isopentenil pirofosfato</i>
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MST-1	<i>Macrofage-stimulating 1</i>
NIH	<i>National Institutes of Health.</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>

ONM	<i>Osteonecrosis de mandíbula</i>
OR	<i>Odds Ratio, Razón de Ventajas</i>
PT	<i>Prefered Term</i>
PTH	<i>Hormona paratiroidea humana</i>
RAM	<i>Reacción adversa a medicamento</i>
ROR	<i>Reporting Odds Ratio, Razón de ventajas notificada</i>
RR	<i>Riesgo relativo</i>
SEFV-H	<i>Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
STC	<i>Síndrome del Túnel Carpiano</i>
TB	<i>Tuberculosis</i>
THIN	<i>The Health Improvement Network</i>
TNF- α	<i>Factor de necrosis tumoral alfa</i>
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
VERT	<i>Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy</i>
VigiBase	<i>WHO Global Individual Case Safety Report Database (Base de datos de la OMS)</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Lista de ilustraciones

Figuras

Figura 1. Osteoblasto.....	5
Figura 2. Osteoclasto.....	6
Figura 3. Fases del recambio óseo.....	9
Figura 4. Estructuras químicas de los principales bifosfonatos.....	12
Figura 5. Mecanismo de acción de bifosfonatos nitrogenados.....	18
Figura 6. Evolución de la masa ósea con el tratamiento antirresortivo.	17
Figura 7. Organización de los datos de notificación en la tabla 2x2.....	64
Figura 8. Cálculo de la ROR y de los IC95%.....	64
Figura 9. Página web de la aplicación FEDRA.....	69
Figura 10. Curva supervivencia de acuerdo a la gravedad.....	99
Figura 11. Curva supervivencia de acuerdo a la edad.....	99
Figura 12. Evolución de la señal de la asociación entre alendronato y síndrome del túnel carpiano en VigiBase.....	104
Figura 13. Evolución de la señal de la asociación entre alendronato y sinovitis en VigiBase.....	106

Tablas

Tabla 1. Potencia relativa de los bifosfonatos para inhibir la resorción ósea.....	21
Tabla 2. Serie de casos artritis y bifosfonatos. Base de datos del SEFV- H.....	78
Tabla 3. Serie de casos graves artralgia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	80
Tabla 4. Serie de casos dolor en una extremidad y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	83

Tabla 5. Serie de casos dolor musculoesquelético y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	85
Tabla 6. Serie de casos graves dolor óseo y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	86
Tabla 7. Serie de casos espasmos musculares y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	88
Tabla 8. Serie de casos graves mialgia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	90
Tabla 9. Serie de casos parestesia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	92
Tabla 10. Serie de casos pérdida de fuerza muscular y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	94
Tabla 11. Serie de casos rigidez musculoesquelética y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H.....	95
Tabla 12. Distribución porcentual de los distintos bifosfonatos por reacciones adversas.....	96
Tabla 13. Bifosfonatos y alteraciones musculoesqueléticas. Análisis de desproporcionalidad en la base de datos del SEFV-H.....	97
Tabla 14. Factores de riesgo de desarrollar una reacción musculoesquelética grave. Resultados del análisis multivariante.....	100
Tabla 15. Bifosfonatos y síndrome de túnel carpiano. Análisis de desproporcionalidad en VigiBase.....	102
Tabla 16. Alendronato y síndrome del túnel carpiano. Análisis detallado de desproporcionalidad en VigiBase.....	103
Tabla 17. Alendronato y sinovitis. Análisis detallado de la desproporcionalidad en VigiBase.....	105
Tabla 18. Información sobre reacciones musculoesqueléticas del Fosamax en la EMA y en la FDA.....	112
Tabla 19. Información sobre las reacciones estudiadas. Datos de las fichas técnicas y prospectos del ácido alendrónico semanal STADA 70 mg® y del ácido ibandrónico mensual CINFA 150 mg®.....	113

A mi madre

I.Introducción

1.El hueso

1.1. Funciones y estructuras óseas

Los huesos, del latín *ossum*, forman la estructura fundamental, firme, dura y resistente, del esqueleto de los vertebrados. Los huesos poseen una función mecánica o de sostén que permite la inserción muscular y, por lo tanto, la locomoción; otra función es la protectora de órganos vitales, tales como el cerebro, corazón, pulmones, médula ósea y, por último, desempeñan una función metabólica, que permite la homeostasis de diferentes iones, principalmente calcio y fósforo (Hahn, 1997).

Existen dos tipos de tejido óseo, el tejido compacto o cortical y el esponjoso o trabecular. El tejido óseo cortical es un tejido denso que se encuentra en la superficie de los huesos y supone el 80% del volumen óseo; el tejido óseo trabecular se encuentra en la cara interna de los huesos, a continuación del cortical, y constituye el 20% restante. El tejido óseo es muy activo, elimina de manera continua el tejido viejo —actividad resortiva o de remodelado— y forma tejido nuevo —actividad formativa o de modelado—. El conjunto de estas actividades se conoce como recambio óseo y se realiza de forma coordinada para mantener el equilibrio, de modo que, a pesar de esta intensa actividad metabólica, el hueso permanece en su integridad anatómica y estructural (Andersen y cols., 2009). La función de soporte del hueso necesita de una buena calidad ósea; esta función es la resultante de diversos procesos que se inician con la detección de estímulos mecánicos por un sistema sensor (gravedad, actividad física) y que genera a su vez señales a las células que participan en el recambio óseo; de esta forma, se regulará la síntesis de material óseo y su distribución espacial, la arquitectura del hueso (Andersen y cols., 2009).

Para entender el funcionamiento normal del recambio óseo relacionado con la función de sostén, y las enfermedades que se derivan de las alteraciones de estos mecanismos, conviene conocer la composición del hueso normal, las células implicadas en el recambio óseo y las fases de este recambio. El hueso es un tejido conectivo mineralizado, compuesto por una parte celular y otra no celular —material osteoide con dos fases, proteica y mineral—; es decir, un tejido que establece conexión con los otros tejidos y sirve de soporte a diferentes estructuras del cuerpo. Los componentes celulares del hueso constituyen entre el 1 y el 2% del volumen total del hueso y se hallan en el interior de pequeños compartimentos o lagunas. Son los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, principalmente (Bonewald

yJohnson, 2008). Los osteoblastos son las células formadoras de hueso; generan depósitos de material osteoide. Se disponen en forma de capa epitelioide en la superficie ósea. Estas células tienen estructura poligonal y aplanada con múltiples prolongaciones en forma de huso; su núcleo se ubica en el lugar más alejado de la superficie ósea y su citoplasma es basófilo y contiene abundantes cuerpos de Golgi, vacuolas citoplasmáticas con precursores de matriz ósea y abundante retículo endoplasmático rugoso (Figura 1). Todo esto lo capacita para su actividad de síntesis proteica; los osteoblastos sintetizan la mayoría de las proteínas encontradas en el hueso: colágeno tipo I, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, proteoglicanos y proteínas morfogénicas del hueso. Además, sintetiza fosfatasa alcalina y receptores de superficie para vitaminas, hormonas y citocinas (Cao y Chen, 2005; Day y cols., 2005). Los osteoblastos intervienen en la mineralización mediante la producción de materiales y la creación de un ambiente propicio para la precipitación de sales de fosfato de calcio (Garavito y cols., 2000). En la medida en que el hueso se mineraliza, los osteoblastos dejan de tener actividad de síntesis de material osteoide y se convierte en osteocito el cual queda incluido en el hueso rígido y empieza a tener funciones de receptor de fuerzas externas principalmente determinadas por la actividad muscular; los osteocitos además se encargan del intercambio metabólico entre el hueso y la sangre (Rocheffort y cols., 2010). Los osteoblastos juegan también un papel fundamental en la resorción ósea, dado que ésta se inicia gracias a la recepción de un mensaje a través de estímulos como el estrés mecánico o de moléculas como la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), todas ellas estimulan a los osteoblastos para que sinteticen IL-1b, IL-6 y prostaglandinas, sustancias capaces de activar a los osteoclastos (Guo y cols., 2010; Wan y cols., 2008). Los osteoblastos expresan también moléculas de adhesión a miembros de la superfamilia de las

inmunoglobulinas. Las células T tienen capacidad de adherirse a los osteoblastos, ya que poseen los ligandos de dichas moléculas de adhesión. La función de esta adhesión es la generación de señales de activación las cuales facilitan la producción de citocinas, como la IL-1 y el TNF- α , en el contexto de procesos inflamatorios (Tanaka y Morimoto, 1995).



Figura 1. Osteoblasto con sus prolongaciones. Micrografía electrónica

Los osteoclastos, por el contrario, son células que llevan a cabo la resorción de hueso viejo a través de una activa digestión proteolítica. Son células grandes multinucleadas cuyos precursores son macrófagos mononucleares (monocitos); estos macrófagos liberados a la sangre y captados en sitios de resorción ósea, fusionándose con otros y

formando los osteoclastos (Teitelbaum y Ross, 2003) (Figura 2). Estas células en plena actividad forman túneles profundos en la superficie del hueso compacto, generando cavidades que son invadidas posteriormente por otras células endoteliales (Alberts y cols., 1994). La acción de los osteoclastos sobre el hueso se ejerce mediante la creación de un ambiente ácido y la excreción de enzimas proteolíticas; además, tienen actividad fagocitaria sobre los detritos de la matriz ósea degradada. Tras cumplir su función, los osteoclastos entran en apoptosis por acción de diversas hormonas y citocinas (Cañas e Iglesias, 2000).

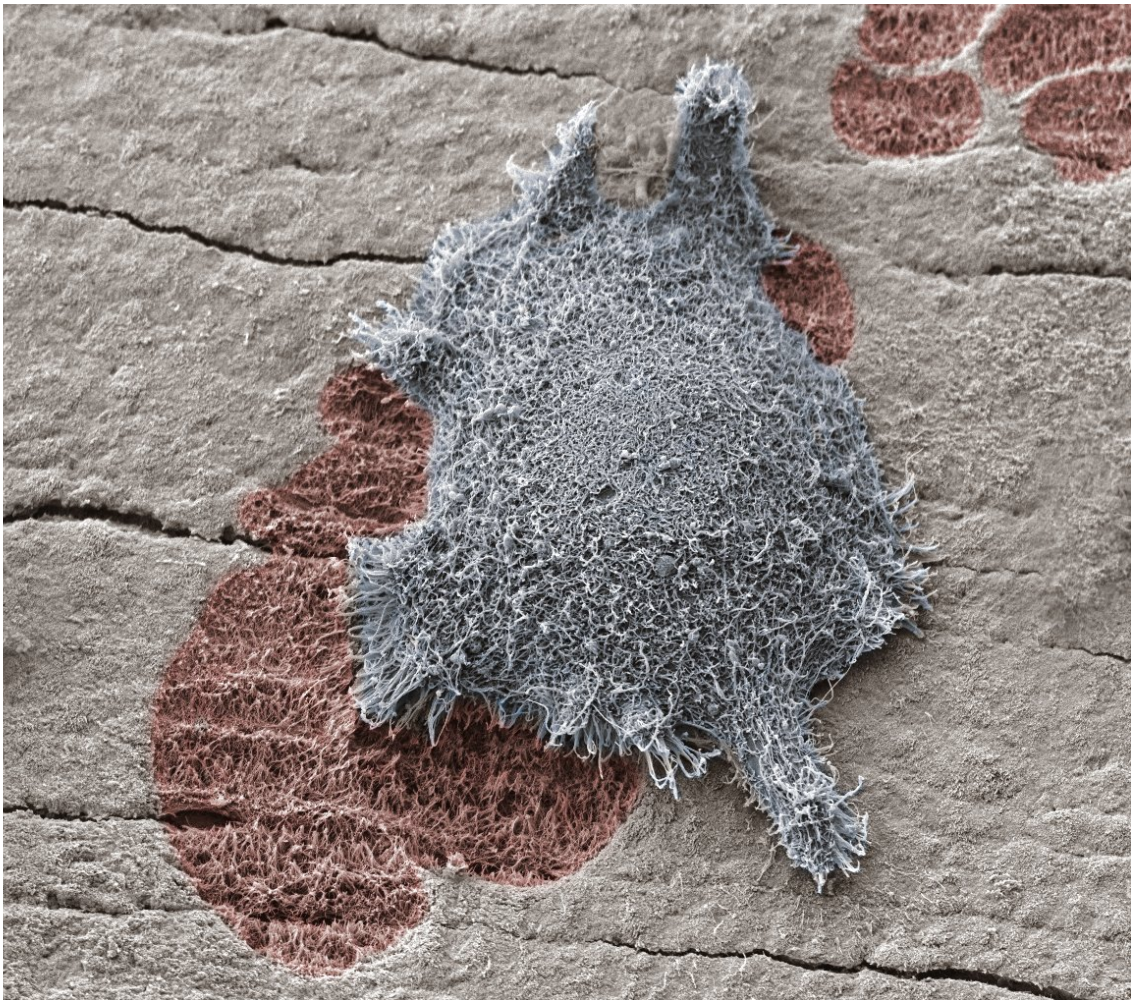


Figura 2. Osteoclasto. Micrografía electrónica

Dentro de los componentes no celulares, la fase proteica, que supone alrededor del 30% del hueso compacto, está compuesta principalmente por colágeno y sustancia fundamental (líquido extracelular y proteoglicanos mayoritariamente). El colágeno es predominantemente de tipo I, posee tres cadenas de polipéptidos que conforman una estructura en hélice. Las otras proteínas no colágenas son la osteocalcina, la osteonectina y las sialoglicoproteínas. La osteocalcina tiene importancia en la formación de hueso nuevo, está constituida por tres residuos gammacarboxiglutámicos que le confieren afinidad por el calcio y capacidad reguladora durante la mineralización; se sintetiza por los osteoblastos, siendo sus niveles séricos un indicador de la actividad de estas células; también se sintetiza por los osteocitos, al ser sometidos a fuerzas mecánicas que estimulan la remodelación ósea. La osteonectina, actúa como un complejo con la fosfatasa ácida que une colágeno, calcio e hidroxapatita. Las sialoglicoproteínas afectan la tasa de formación y el tamaño final de las fibras de colágeno. También participan factores de crecimiento, cuya acción se ejerce a nivel local. La fase mineral, el 70% restante, está constituida por sales de calcio y fosfato, fundamentalmente hidroxapatita y otros iones como sodio, magnesio, potasio y carbonato. El colágeno y las sales, en forma de cristales, se sitúan de forma entrecruzada y confieren así una gran resistencia a la tensión y a la compresión (Rubin y Sledge, 1994).

1.2. El recambio óseo

El hueso se encuentra en recambio continuo; este recambio, como se ha mencionado, se produce sin modificar su integridad anatómica y estructural. El recambio óseo se efectúa con el fin de remodelar el hueso para reparar pequeñas lesiones y adaptar su microarquitectura a los cambios de fuerzas biomecánicas (Bonewald, 2007). Se calcula que en un adulto normal el 25% de hueso trabecular y el 3% del cortical son reemplazados cada año; esta diferencia se debe a que el 75% del hueso trabecular está en contacto con la médula ósea y esto facilita la acción osteoclástica (Manolagos y Jilka, 1995).

La primera fase del recambio óseo, fase de activación, se lleva a cabo en las denominadas "unidades básicas multicelulares", UBC. Previo a esto, hay un reclutamiento de precursores osteoclásticos de las líneas de los fagocitos mononucleares; después, empieza la diferenciación al unirse varias de estas células para generar una nueva célula multinucleada que, por diversos estímulos, experimenta un proceso de activación y de diferenciación de un borde en cepillo en la membrana celular adyacente a la matriz ósea (Teitelbaum y Ross, 2003); hay que considerar también un efecto inhibitorio en la formación de los osteoclastos (Cañas y Iglesias, 2000). Tras el reclutamiento y la activación y diferenciación de los osteoclastos, empieza la segunda fase o de resorción. En el hueso cortical se generará como resultado un hueco en forma de túnel y, en el hueso trabecular, en forma de laguna (laguna de Howship). Después, seguiría una fase de aparente inactividad o fase de reversión, la cual termina al iniciarse la activación osteoblástica, denominada fase de formación. Los osteoblastos que se encuentren en la superficie ósea se transforman en células de revestimiento y los que están dentro de la matriz en osteocitos (Anderson, 2003; Burger y cols., 2003). La fase final es la

mineralización o calcificación que comienza unos 30 días después de la formación del osteoide. A continuación, el hueso entra en una fase de inactividad —la cantidad de hueso formado equivale a la del resorbido (Lind y cols., 1995)—. Véasense las distintas fases en la Figura 3.

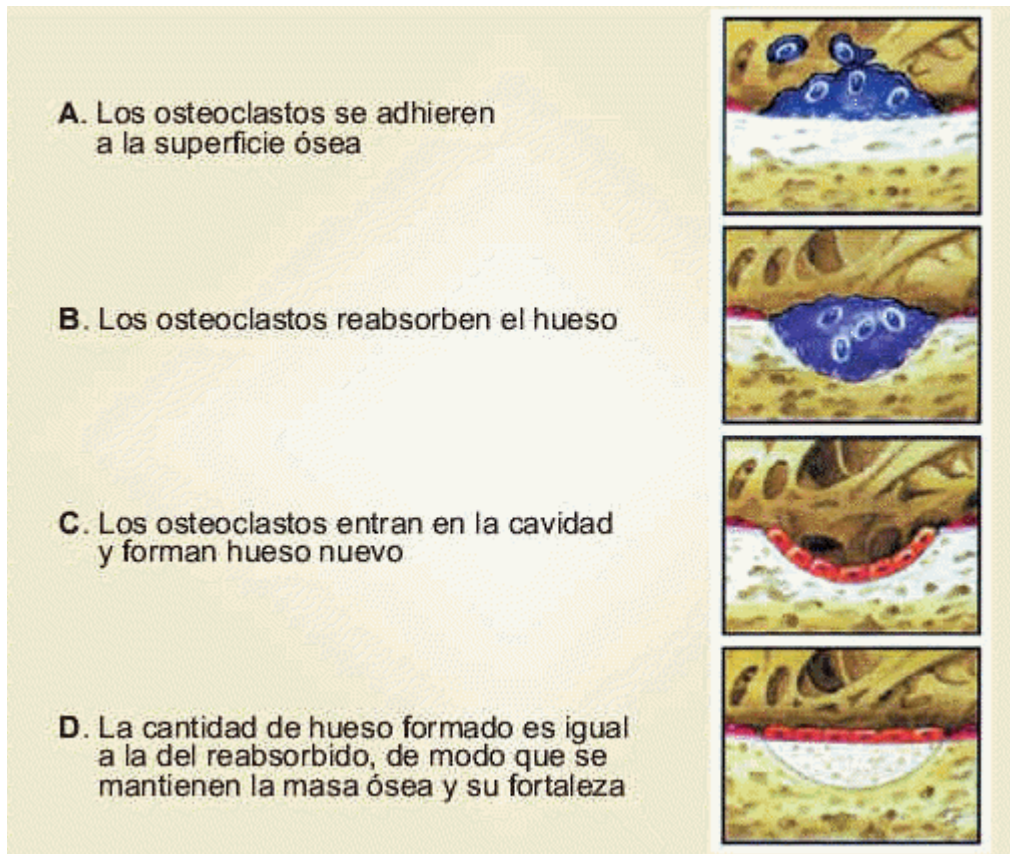


Figura 3. Fases del recambio óseo.

Para que este proceso de remodelado mantenga las propiedades de dureza y resistencia del hueso, se requiere de una sincronización y coordinación entre los osteoblastos y los osteoclastos; recibe el nombre de “fenómeno de acoplamiento” o de “balance óseo”. En condiciones normales, su valor es cero hasta la tercera o cuarta década de la vida, y a partir de ahí hay un ligero balance negativo en cada unidad (3%), lo que explica la pérdida fisiológica de masa ósea. El volumen de hueso

renovado en la unidad de tiempo es el "recambio", y este se encuentra determinado por la intensidad de activación de los osteoclastos y osteoblastos de cada unidad de remodelación ósea. Este recambio es el factor determinante del capital óseo, del pico de masa ósea (Notelovitz, 1999).

2. Bifosfonatos

Los bifosfonatos (P—C—P), denominados en ocasiones por error difosfonatos —en química, el prefijo "bi" denota la existencia de un átomo de hidrógeno—, se conocen desde mediados del siglo XIX; la síntesis inicial en Alemania data de 1865 (Menschutkin, 1865). En un principio, su uso era industrial, en particular en las industrias textil, de fertilizantes y de aceites, y en otros procesos industriales debido a su propiedad de inhibir la precipitación del carbonato cálcico en instalaciones de agua domésticas e industriales (Fleisch, 2002). Los primeros datos sobre las características biológicas de los bifosfonatos aparecieron hace unos 50 años, en 1968, provenientes de estudios *in vitro* sobre el pirofosfato inorgánico (P—O—P) (Fleisch y cols., 1968). El pirofosfato inorgánico fue identificado en plasma y orina y se vio que inhibía la precipitación del fosfato cálcico, un efecto que no había sido descrito en estos fluidos (Fleisch y cols., 1966). Se observó que el pirofosfato también inhibía la disolución del fosfato cálcico *in vitro*. *In vivo*, este compuesto previene la calcificación ectópica pero no tiene efectos sobre la mineralización normal y sobre la resorción ósea, probablemente porque es destruido localmente por las fosfatasas. Esto llevó a buscar análogos del pirofosfato que no fueran sustratos de estas

enzimas; los bifosfonatos cumplían esas condiciones (Francis y cols., 1969; Fleisch y cols., 1969).

Desde entonces, estas sustancias han evolucionado y, debido al conocimiento de su estructura química, se ha desarrollado un gran número de bifosfonatos e identificado su indicación específica en distintas patologías que afectan al sistema óseo humano.

2.1. Estructura química de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos pequeños con una estructura similar a la molécula de pirofosfato (Figura 4). El pirofosfato inorgánico está constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo (P-O-P), está presente en el plasma y en el líquido extracelular, y su función es inhibir la deposición de minerales en la matriz orgánica de los tejidos. En el hueso, los osteoclastos producen la fosfatasa alcalina, enzima que pertenece a la familia de las pirofosfatasas y cuya función es degradar el pirofosfato inorgánico permitiendo de esta manera la deposición de minerales en la matriz colágena del hueso (Marx y cols., 2005). En los bifosfonatos, la diferencia estructural radica en que el oxígeno de la molécula (P-O-P) ha sido sustituido por un átomo de carbono (P-C-P); el doble grupo fosfónico confiere a estos compuestos por un lado resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina, y por otro, dos enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales (Rusell y cols., 2008). Así, las dos valencias libres del átomo de carbono se unen a dos radicales, R1 y R2. El radical R1, junto con los átomos de fósforo forma un tridente mediante el cual el bifosfonato se une con elevada afinidad a los cristales de hidroxapatita del hueso. Esta unión es particularmente fuerte cuando R1=OH. El

radical R2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada, hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un grupo amino. Los bifosfonatos se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo y es allí donde cumplen su principal función terapéutica (Rogers y cols., 1999).

En la actualidad, se dispone de varios bifosfonatos: etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, tiludronato, risedronato, ibandronato y zoledronato. En la figura 4 se muestran algunas de sus estructuras.

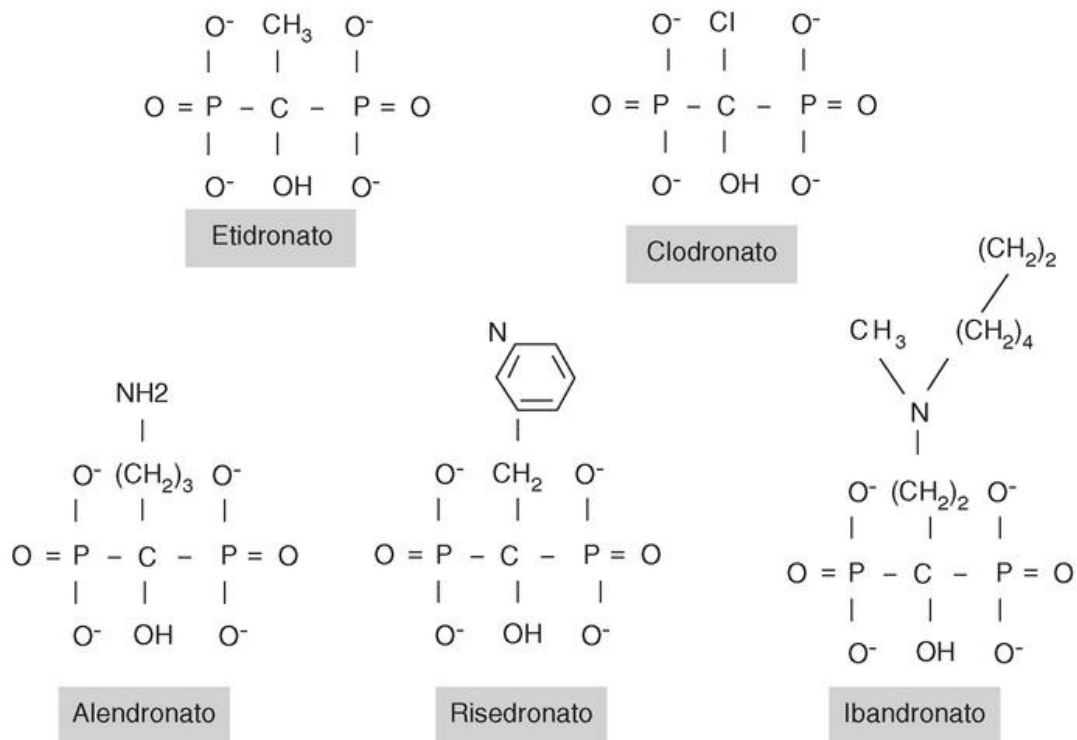


Figura 4. Estructura química de los principales bifosfonatos.

2.2. Mecanismo de acción de los bifosfonatos

La hidroxiapatita es un mineral formado por fosfato de calcio cristalino ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), en esta forma se encuentra depositado el 99% del calcio corporal y el 80% del fósforo. Los bifosfonatos se unen a la hidroxiapatita debido a su gran afinidad por el fosfato cálcico y se acumulan así en el hueso. Se depositan con preferencia en los lugares donde hay remodelación activa del hueso.

Estos fármacos actúan en dos niveles, por un lado, inhiben la mineralización del hueso, ya que al igual que el pirofosfato, inhiben de forma directa la formación, agregación y disolución de los cristales de fosfato cálcico e hidroxiapatita y, por otro lado, tienen acción antirresortiva, puesto que inhiben la actividad de los osteoclastos (Russell y cols., 2007; Plotkin y col., 1999; Plotkin y cols., 2005). La acción fundamental de los bifosfonatos, no obstante, se debe más a su capacidad antirresortiva que a su acción fisicoquímica. Dicha capacidad se aprecia en diversas situaciones clínicas como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia por resorción ósea — enfermedades malignas—, y en la resorción producida por metástasis óseas (Matthew y cols., 2008). El alargamiento del radical R2 incrementa la actividad antirresortiva sin modificar la capacidad inhibidora de la mineralización; de ahí que los nuevos productos sean hasta 10.000 veces más potentes antirresortivos que el etidronato, pudiendo administrarse a dosis que no inhiben la mineralización del hueso (González Macías y Flórez, 2004).

Los bifosfonatos se clasifican en dos grupos según contengan o no nitrógeno en su composición: bifosfonatos no nitrogenados, más antiguos y menos potentes y los bifosfonatos nitrogenados, más modernos y potentes antirresortivos (Halasy y cols., 2001). Ambos

tipos producen una acción antirresortiva, aunque por mecanismos distintos (Olmos y González-Macías, 2008); a grandes rasgos, los bifosfonatos simples, no nitrogenados, producirían una apoptosis de los osteoclastos y, los nitrogenados, una inhibición de componentes de la vía de síntesis del colesterol.

Los bifosfonatos no nitrogenados, como el etidronato, entran en el citosol del osteoclasto por un proceso de endocitosis, se liberan de su vesícula transportadora e interfieren con la reacción normal que se lleva a cabo en presencia del pirofosfato. Al reemplazar el pirofosfato por el bifosfonato, la reacción no se completa ya que la enzima aminoacil tRNA sintetasa no actúa sobre el bisfosfonato. Se sintetizará un análogo inactivo del ATP que se conoce como AppCp (adenosin5' - [β,γ -diclorometileno] trifosfato) que contiene al bifosfonato; se trata de un metabolito tóxico, no hidrolizable, que se acumula en el osteoclasto e induce la apoptosis. En concreto, se acumula en grandes cantidades en el citosol del osteoclasto y su blanco posterior son las mitocondrias, donde interactúa con un componente de los poros mitocondriales conocido como adenil nucleótido translocasa inhibiendo la translocación de ATP a través de los poros de la membrana interna de las mitocondrias. Como consecuencia, se altera el potencial y la permeabilidad con la subsecuente activación de la caspasa 3 que a su vez cliva el MST-1, una cinasa que induce apoptosis celular del osteoclasto (Rogers, 2004; Rogers y cols., 1999).

Los bifosfonatos nitrogenados, como el alendranto, a diferencia de los anteriores, no se metabolizan y actúan en la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato (Kavanagh y cols., 2006); inhiben la enzima farnesildifosfato sintetasa (Fig. 5); esta enzima cataliza la síntesis de farnesil difosfato y de su derivado geranilgeranildifosfato. Ambas sustancias son metabolitos isoprenoides que se transfieren al extremo carboxilo de las «pequeñas proteínas» que ligan GTP

(GTPasas) y que pertenecen a la superfamilia Ras (como Rho, Rac, Rab). El fenómeno se conoce como «prenilación», y la modificación lipídica que supone es fundamental para la localización correcta de estas proteínas en la membrana celular, donde desempeñan un importante papel en la actividad funcional y la supervivencia de los osteoclastos, y están involucradas en importantes funciones en estas células, como la formación del «borde rugoso» de la membrana, el tráfico de vesículas o la organización del citoesqueleto celular. Por otra parte, la acumulación de GTPasas no preniladas favorece además los fenómenos de apoptosis en los osteoclastos. De esta manera se afecta todo el metabolismo celular llevando finalmente a la muerte de la célula (Rogers, 2004).

Otro de los efectos derivados de la inhibición de la farnesil difosfato sintetasa por los bifosfonatos nitrogenados tiene relación con la acumulación del metabolito previo a la enzima, el isopentenil pirofosfato (Fig. 5). La acumulación de este metabolito determina la producción de un nuevo metabolito, el ApppI, que se forma por condensación de la adenosina monofosfato con el IPP. Al igual que sucedía con los metabolitos del tipo AppCp en los bifosfonatos simples, el ApppI inhibe la enzima adenina nucleótido traslocasa mitocondrial, e induce la apoptosis de los osteoclastos. Por lo tanto, la inhibición de la farnesil difosfato sintetasa provocaría un efecto apoptótico en los osteoclastos que tiene relación tanto con la inhibición de la prenilación proteica, como también con la acumulación de metabolitos tóxicos (ApppI).

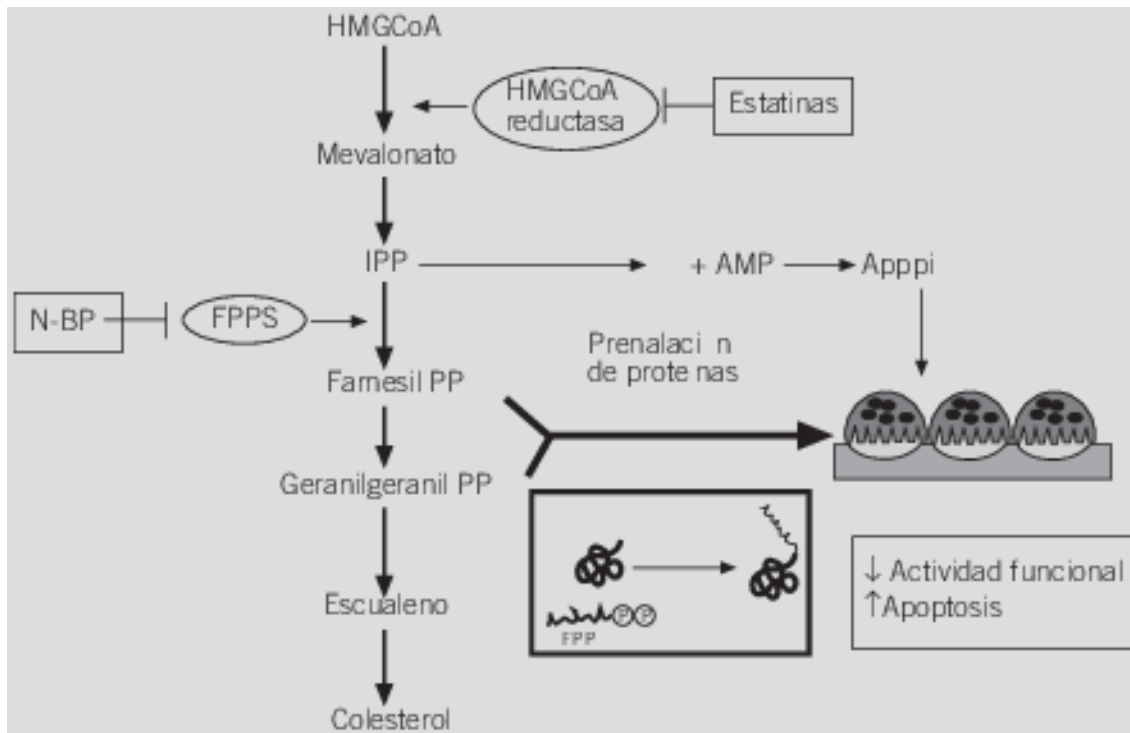


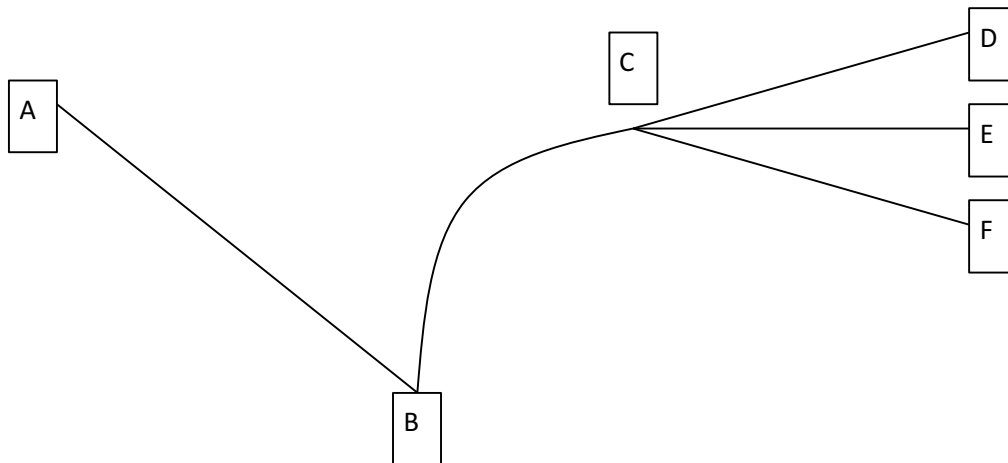
Figura 5. Mecanismo de acción de los bifosfonatos nitrogenados.

También actúan a nivel de los osteoblastos induciendo la síntesis de factores inhibidores de osteoclastos e impidiendo que sintetizen factores que intervienen en la diferenciación de células madre hacia osteoclastos maduros y el reclutamiento de estos últimos en los sitios de resorción activa. Por otra parte, intervienen inhibiendo la síntesis de enzimas hidrolíticas como las metaloproteinasas, fosfatasas y las fosfohidrolasas ácidas imprescindibles en el proceso de resorción ósea (Van Beek y cols., 2002).

Aunque la apoptosis de osteoclastos inducida por los bifosfonatos no puede ser medida directamente, si pueden medirse los marcadores bioquímicos de la resorción del hueso después de la administración de bifosfonatos; los valores de estos marcadores se utilizan para conocer la eficacia de los bifosfonatos (Cremers y cols., 2005). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden los péptidos de los extremos

carboxi y aminoterminal de las moléculas de proteocolágeno, que son los productos generados durante el proceso de formación o de degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina (Szulc y Delmas, 2008).

En la Figura 6 se puede ver cómo sería la evolución de la masa ósea en presencia de bifosfonatos (González Macías y Flórez, 2004). El aumento de la masa ósea es transitorio, debido a que la disminución del número de unidades de remodelación no se mantiene más de 1 o 2 años. Una vez estabilizado el número de unidades, la masa ósea puede evolucionar de tres formas. Si se mantiene el balance negativo de las unidades, se reanudan las pérdidas. Como el número de unidades ha disminuido la velocidad de pérdida de masa ósea será menor que antes del tratamiento (CF). Si el balance negativo desaparece, la masa ósea se mantiene (CE). Puede que el balance se haga ligeramente positivo y la masa ósea aumente lentamente en los años siguientes (CD). En cualquier caso, la masa ósea siempre será mayor de lo que hubiese sido antes del tratamiento, y por ello, en teoría, las probabilidades de fractura serán menores.



AB: Pérdida de masa ósea antes del tratamiento.
BC: Aumento de masa ósea los 12-24 meses siguientes al comienzo del tratamiento, por disminución del número de unidades de remodelación.
CF: pérdida de masa ósea a partir del 2º año de tratamiento, cuando las unidades de remodelación siguen en balance negativo.
CE: mantenimiento de la masa ósea, cuando el balance de las unidades de remodelación es cero.
CD: Ligeramente aumento de masa ósea si las unidades de remodelación consiguen un balance positivo.

Figura 6. Evolución de la masa ósea con el tratamiento antirresortivo.

La supresión máxima de la resorción ósea se produce aproximadamente a los tres meses del comienzo de la terapia oral con bifosfonatos, ya sea diaria, semanal o mensual. Esta supresión permanece más o menos constante a lo largo del tratamiento. En el caso de la administración intravenosa, la supresión de la resorción se produce más rápidamente que con la terapia oral (Rizzoli y cols., 2002; Brown y cols., 2002; Cremers y cols., 2005).

2.3. Farmacocinética de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se absorben poco por vía oral, siendo su biodisponibilidad del 1% al 3%. La absorción se produce por difusión pasiva en el estómago e intestino; la presencia intraluminal de alimentos dificulta la absorción. Se recomienda pues su toma por las mañanas, en ayunas, de 30 a 60 minutos antes del desayuno, o dos horas antes de la comida o cena y habiendo transcurrido dos horas desde la ingesta anterior; de igual manera, se recomienda que se acompañe la toma de la medicación con la ingesta de un volumen suficiente de agua para favorecer su entrada al estómago y su dispersión. Los pacientes deben evitar tomar otros líquidos o alimentos al menos durante la media hora siguiente. Además, los pacientes no deberán adoptar la posición de decúbito durante ese periodo para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas. Los bifosfonatos se unen a proteínas plasmáticas en un 60-70%. Muestran una gran avidéz por los huesos, a los que se fijan en un 20-50%, siendo su semivida plasmática de eliminación de 1-2 horas. Se acumulan en los huesos en donde forman unos depósitos que continúan liberándose durante meses o años después de finalizar el tratamiento; el pamidronato se ha encontrado en muestras de orina hasta ocho años después de su administración (Papapoulos y Cremers, 2007). Algunos estudios con risedronato y alendronato sugieren que, tras tratamientos de 3 a 5 años de duración, la eficacia para prevenir las fracturas se mantiene como mínimo de 1 a 2 años más (Nelson y cols., 2010). Resisten la hidrólisis y se eliminan, por tanto, sin modificar, por vía renal; su aclaramiento es próximo al de la inulina (González Macías y Flórez, 2004).

En general, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados sin sufrir alteraciones. Esto es debido a la estructura P—C—P, que hace

a la molécula resistente a la hidrólisis enzimática. Sin embargo, es posible que el radical R2 pueda experimentar algún tipo de hidrólisis y sea metabolizado, dependiendo de su estructura (Rosen y Kessennich, 1996). El depósito es mayor en el hueso trabecular; esta parte presenta mayor flujo sanguíneo y actividad resorptiva. La cantidad de fármaco fijado está directamente relacionada con el grado de remodelación ósea. Al fijarse con tanta intensidad al hueso su acción biológica persiste mucho más tiempo que su presencia en plasma. Así, aunque la resorción fisiológica libera el bifosfonato en la solución circundante, es captado de nuevo por las células y es fijado a la hidroxiapatita. Su acción persiste largo tiempo una vez suspendida la medicación. La semivida de eliminación de bifosfonatos del hueso depende del grado de remodelación. En humanos, la semivida de eliminación del alendronato en tejido esquelético se ha estimado en años (Lin, 1996); esto permite la administración intermitente de esta medicación.

Los principales problemas de los bifosfonatos orales se han mencionado; son, su baja absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica. Además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones, es necesario disponer de otras vías de administración, en especial de la vía intravenosa. Se ha observado que los bifosfonatos también alcanzan una biodisponibilidad aceptable cuando se administran por vía nasal o cutánea (Licata, 2005).

Tabla 1. Potencia relativa de los bifosfonatos para inhibir la resorción ósea.

bifosfonato	potencia
etidronato ^a	1
clodronato	10
tiludronato	10
pamidronato	100
alendronato	100-1000
ibandronato	1.000-10.000
risedronato	1.000-10.000

^a etidronato se toma como referente para estimar la potencia

2.4. Usos terapéuticos de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se emplean para evitar la pérdida ósea debida a la acción de los osteoclastos. Esto ocurre en diversas situaciones como la osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis óseas, mieloma múltiple e hipercalcemia por malignidad. Además de estos usos, los bifosfonatos son prescritos para la prevención y tratamiento de otras alteraciones óseas como la osteopenia (baja densidad ósea) y la osteogénesis imperfecta. Los bifosfonatos orales en particular se utilizan con profusión en el tratamiento y prevención de la osteoporosis (Watts, 2001; Boivin y cols., 2000); su baja biodisponibilidad por vía oral, unido a sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, hacen que su utilidad sea escasa en las metástasis óseas (Cyer y Bauer, 2002; Pelayo y Agra, 2004).

Los bifosfonatos intravenosos se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Paget (Delmas y Meunier, 1997), en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos (Rodino y Shane, 1998), osteogénesis imperfecta y enfermedad de McCune-Albright (Falk y cols., 2003). En oncología, además, los bifosfonatos intravenosos se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral (Berenson, 2002; Luggassy y cols., 2004; Olson y cols., 2005) y en la prevención y tratamiento de las lesiones asociadas a las metástasis óseas (Coleman, 2002).

2.4.1. Osteoporosis El término osteoporosis se empleó por primera vez a mediados del siglo XIX (Lobstein, 1833; Lobstein 1835), pero no fue hasta mediados del siglo XX cuando se estudiaron con más profundidad las características del metabolismo óseo y de la osteoporosis (Albright y cols., 1941). En términos generales, la osteoporosis se define como un estado del esqueleto producido por un desequilibrio entre la formación y la resorción óseas con predominio de esta última; esto provoca una pérdida de masa ósea, un deterioro de la microarquitectura ósea y un aumento de la fragilidad del hueso, todo ello, con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas (Genant y cols., 1999). La prevalencia de osteoporosis entre las mujeres postmenopáusicas es elevada. La conferencia de consenso sobre osteoporosis celebrada en EE.UU. en 2001, definió la osteoporosis como la "enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura" (NIH *Consensus Conference*, 2001).

A comienzos del último cuarto del siglo pasado, los bifosfonatos se investigaron en su uso para el tratamiento de la osteoporosis (Anderson y cols., 1984; Heany y Saville, 1976). En 1990 se dieron a

conocer los resultados favorables de un ensayo clínico con etidronato en 66 mujeres postmenopáusicas; los valores de la densidad mineral ósea mostraron un pequeño pero significativo aumento en las pacientes tratadas con etidronato (Storm y cols., 1990). Los tres ensayos clínicos más importantes sobre el uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis son, en primer lugar, el *Fracture Intervention Trial* (FIT) (Black y cols., 1996) en el cual se valoró la acción del alendronato; en segundo lugar, el *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy* (VERT) (Harris y cols., 1999; McClung y cols., 2001) y, por último, el *Zoledronic Acid Once Yearly Trial HORIZON* (Black y cols., 2007). Estos ensayos muestran una reducción en el número de fracturas, un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción de los marcadores de recambio óseo. Otros ensayos clínicos controlados con placebo, y con distribución aleatoria de los pacientes, han demostrado de igual forma la eficacia de otros bifosfonatos como ibandronato, clodronato y etidronato en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales (Chesnut y cols., 2004; McCloskey y cols., 2004; Wells y cols., 2008). En conjunto, los ensayos clínicos realizados muestran que los bifosfonatos reducen el riesgo de fracturas vertebrales en un porcentaje similar, aunque para otras fracturas se han obtenido resultados dispares para los distintos bifosfonatos. Alendronato, risedronato y zoledronato serían más eficaces que el ibandronato en la prevención de las fracturas de cadera (Beard, 2012; Rizzoli, 2011). El etidronato previene la aparición de fracturas vertebrales (Storm y cols., 1990; Cranney y cols., 2001; Ishida y Kawal, 2004), su efecto sobre fracturas de cadera, sin embargo, no ha sido probado (Cranney y cols., 2001). El alendronato ha demostrado reducir fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (Lieberman y cols., 1995; Ensrud y cols., 1997; Cummings y cols., 1998; Black y cols., 2000; Arboleya y cols., 2000) y fracturas no vertebrales (Black y cols., 1996; Karpf y cols., 1997; Pols y cols., 1999; Arboleya y cols., 2000;

Hochberg y cols., 2005; Nguyen y cols., 2006). El ibandronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (Delmas y cols., 2004; Chesnut y cols., 2004). El ácido zoledrónico también reduce el riesgo de ambas fracturas, vertebrales y no vertebrales (Black y cols., 2007). El risedronato previene la aparición de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas (Harris y cols., 1999; Reginster y cols., 2000; Heany y cols., 2002; Cranney y cols., 2001; Watts y cols., 2003) y de fracturas no vertebrales y de cadera (McClung y cols., 2001; Harris y cols., 1999; Cranney y cols., 2002; Harrington y cols., 2004). La reducción de la incidencia de fracturas ocurre antes incluso de producirse modificaciones demostrables en la densidad mineral del hueso; esto sugiere que la estabilización de la microarquitectura ósea o la reducción del recambio óseo son suficientes para reducir el riesgo de fracturas (Riggs y Melton, 2002). Un metaanálisis reciente estimó que los bifosfonatos reducían todas las fracturas osteoporóticas (OR=0.62; P<0.001), las fracturas vertebrales (OR=0.55; P<0.001) y las no vertebrales (OR=0.73; P<0.001) (Byun y cols., 2017).

Casi todos los ensayos sobre bifosfonatos en osteoporosis se han llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas; no obstante, los ensayos en los que se han incluido hombres con densidad ósea baja u osteoporosis se han observado resultados similares (Orwoll y cols., 2000; Finkelstein y cols., 2006; Kurland y cols., 2004).

Inicialmente los bifosfonatos se administraban a diario. Sin embargo, en la actualidad, los regímenes de dosificación son semanales, con alendronato y risedronato, o mensuales, con ibandronato, y más recientemente, con risedronato; al parecer estos regímenes serían equivalentes a los de administración diaria (Delmas y cols., 2008); se han convertido pues en la forma habitual de administración. Son posibles la administración intravenosa trimestral de ibandronato y la anual del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis

postmenopáusica; a lo largo de tres años, se observó en el estudio HORIZON que la administración intravenosa anual de zoledrónico disminuía el número de fracturas vertebrales, de cadera y otras no vertebrales, con incrementos en la densidad mineral del hueso de la columna vertebral, cadera y cuello de fémur (Black y cols., 2007). Además, la administración intravenosa de zoledrónico tras una intervención quirúrgica de fractura de cadera y posteriormente cada año, reduce la incidencia de nuevas fracturas de cadera (Lyles y cols., 2007). Parece que la administración anual intravenosa de zoledrónico sería preferida por las pacientes (McClung y cols., 2007); lo que sí está claro es que las formulaciones intravenosas son particularmente útiles para asegurar la adherencia al tratamiento de pacientes en los que la intolerancia gástrica es un obstáculo al uso oral de estos fármacos.

La utilización de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se vio reforzada por la limitación del uso de la terapia hormonal sustitutiva para este mismo fin por parte de las agencias reguladoras de todo el mundo (*Women Health Initiative*, 2002) (Rossouw y cols., 2002). A pesar de la eficacia de los estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis, la relación beneficio riesgo se considera desfavorable debido a las reacciones adversas cardiovasculares y a la posible aparición de cáncer de mama relacionadas con su uso (Beral, 2003).

En varios estudios se ha valorado la asociación de bifosfonatos con otros agentes con actividad sobre el hueso. Aunque la combinación de bifosfonatos con estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el raloxifeno, produce un ligero incremento en la densidad mineral ósea, mayor que con el tratamiento en exclusiva con bifosfonatos, el número de fracturas observadas en los ensayos clínicos no apoyaría el uso habitual de estas combinaciones (Greenspan y cols., 2002; Compston y Watts, 2002). Otros estudios han evaluado la

combinación de bifosfonatos con la hormona paratiroidea humana (PTH) (Cosman y cols., 2005); parece que los efectos anabólicos más intensos sobre el hueso se observarían en pacientes con tratamiento inicial con PTH seguido después de un tratamiento mantenido con bifosfonatos (Kurland y cols., 2004; Rittmaster y cols., 2000; Black y cols., 2005).

2.4.2. Osteoporosis inducida por glucocorticoides y la asociada a trasplantes Algunos ensayos clínicos han demostrado que los bifosfonatos son eficaces para evitar la pérdida ósea en pacientes tratados con glucocorticoides o sometidos a trasplantes. En un estudio se observó que, en pacientes que reciben una dosis diaria de al menos 7,5 mg de prednisona, el alendronato previene la pérdida de masa ósea en mayor medida que la vitamina D (de Nijs y cols., 2006). Además, se ha visto que, en pacientes en tratamiento con glucocorticoides con riesgo elevado de fractura, incluyendo aquellos con antecedentes de fracturas, con artritis reumatoide o que reciben dosis altas de glucocorticoides, los bifosfonatos son eficaces para su prevención (van Staa y cols., 2007). El risedronato está aprobado en los EE.UU. para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y también el alendronato. Ambos son más efectivos cuando el consumo de calcio y vitamina D son adecuados. También el tratamiento intravenoso con pamidronato e ibandronato ha demostrado reducir la pérdida ósea asociada a la terapia con glucocorticoides (Boutsen y cols., 1997; Ringe y cols., 2003a) aunque ninguno de los dos está aprobado para esta indicación. No obstante, en un metaanálisis reciente no se ha podido comprobar que el alendronato reduzca de manera significativa el número de fracturas

vertebrales y no vertebrales producidas por esta causa (Kan y cols., 2016^a; número de estudios, 9; número de pacientes, 1134).

Por otro lado, en numerosos estudios se ha observado que, tanto el tratamiento oral como intravenoso con bifosfonatos, reducen la pérdida ósea producida cuando tiene lugar el trasplante de un órgano (Krieg y cols., 2001; Coco y cols., 2003; Aris y cols., 2000; Grotz y cols., 2001) o de médula ósea (Tauchmanova y cols., 2005; Grigg y cols., 2006; D´Souza y cols., 2006; Yao y cols., 2008). En el caso del trasplante renal, no se ha observado reducción en el número de fracturas (Toth-Manikowski y cols., 2016; Kan y cols., 2016b).

2.4.3. Osteoporosis inducida por inmovilidad y otras causas de pérdida aguda de hueso Los pacientes inmóviles, como están aquellos que presentan una lesión de la médula espinal, o un accidente cerebrovascular reciente, suelen perder masa ósea de forma rápida; esto incrementa el riesgo de fracturas, hipercalcemia y con frecuencia nefrolitiasis. La administración de bifosfonatos, tanto alendronato por vía oral (Gilchrist y cols., 2007), como pamidronato por vía intravenosa (Nance y cols., 1999), ha atenuado esta pérdida y reducido la presencia de marcadores bioquímicos de resorción ósea. Los ensayos clínicos en estas situaciones son escasos y por ello, la incidencia de fracturas, las tasas de nefrolitiasis y la seguridad a largo plazo se desconocen.

En pacientes con prótesis, la pérdida de hueso periprotésica, a diferencia de la anterior, está localizada, es aguda y se asocia al aflojamiento de la prótesis; se trata de una complicación frecuente en pacientes que se someten a una artroplastia total de cadera no cementada. Tanto el alendronato (Venesma y cols., 2001) como el risedronato (Yamasaki y cols., 2007) atenúan esta pérdida aguda de

hueso periprotésico del fémur proximal, aunque los efectos a largo plazo del tratamiento con bifosfonatos para el mantenimiento de la integridad de los implantes son desconocidos.

2.4.4. Enfermedad de Paget Mientras que la osteoporosis postmenopáusica está caracterizada por una pérdida de hueso generalizada derivada de un aumento de la actividad de los osteoclastos, la enfermedad de Paget implica solo a una o varias áreas de remodelado óseo; en estas áreas la resorción ósea acelerada, mediada por los osteoclastos, se seguiría de una deposición anómala mediada por los osteoblastos (Whyte, 2006). Como resultado, tendríamos un tejido mal formado y hueso laminar que con frecuencia produce dolor, fracturas y deformidades, incluyendo el arqueamiento de los huesos largos que soportan peso, la expansión del cráneo y otras deformidades esqueléticas.

Los bifosfonatos son la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad de Paget ya que suprimen el incremento de la resorción ósea subyacente a la enfermedad, lo que generalmente conduce a una normalización de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, empleada como indicador de la actividad de la enfermedad. Los bifosfonatos aprobados en su día por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget, tanto los orales, alendronato y risedronato, como los intravenosos, pamidronato y más recientemente ácido zoledrónico, han sustituido en gran parte a los tratamientos existentes, bifosfonatos no nitrogenados y calcitonina (Siris, 1994; Reid y cols., 2005).

2.4.5. Cáncer Muchos tipos de cáncer dan lugar a metástasis óseas; es este el caso del cáncer de mama, de próstata, de pulmón, o de riñón, entre otros. También puede ocurrir que los tumores crezcan primariamente en la médula ósea, como el mieloma múltiple. Este crecimiento conduce frecuentemente a hipercalcemia, dolor óseo intenso, destrucción esquelética y fracturas patológicas. El esqueleto es la localización más frecuente de las enfermedades metastásicas, un 90% o más de pacientes con cáncer avanzados desarrolla lesiones esqueléticas (Body, 2006). Los bifosfonatos disminuyen las complicaciones óseas (Liu y cols., 2015). En un reciente metaanálisis se ha visto que el ácido zoledrónico produciría mejores respuestas que el pamidronato (Yang y Du, 2015).

2.4.5.1. Cáncer de mama El tratamiento con preparaciones intravenosas de pamidronato, ácido zoledrónico e ibandronato mitiga el dolor óseo y reduce las complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis óseas debidas a cáncer de mama (Hortobagyi y cols., 1996; Hortobagyi y cols., 1998; Lipton y cols., 2000; Rosen y cols., 2004a; Clemons y cols., 2006; Body y cols., 2003). De los orales que contienen nitrógeno, sólo se ha visto que el ibandronato, en dosis diarias de 50 mg, es eficaz en la reducción del dolor óseo y en la disminución de las complicaciones esqueléticas del cáncer de mama (Body y cols., 2004). Se desconoce si el uso de bifosfonatos puede aportar algún beneficio en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres sin signos de metástasis ósea. No obstante, se ha observado que, en mujeres con cáncer no operable en tratamiento con clodronato durante dos años, se redujo el número de metástasis óseas mientras recibían la terapia con bifosfonatos, así como la tasa de mortalidad durante los seis años de seguimiento (Powles y cols., 2002).

El ácido zoledrónico intravenoso administrado semestralmente previene la pérdida ósea en mujeres premenopáusicas en tratamiento hormonal del cáncer de mama (Gnant y cols., 2007). El risedronato oral administrado semanalmente previene la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente en fase temprana en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (Confavreux y cols., 2007).

Recientemente, se ha descrito la importancia de limitar el recambio óseo para mantener la integridad esquelética, sobretodo en mujeres premenopáusicas en las que se haya inducido farmacológicamente un déficit estrogénico (Khan y Khan, 2008).

2.4.5.2. Cáncer de próstata Al igual que las mujeres sometidas a ablación química hormonal, los hombres con cáncer de próstata en tratamiento con anti-andrógenos pueden beneficiarse de la administración concomitante de bifosfonatos. El tratamiento con pamidronato previene la pérdida ósea en la cadera y la columna vertebral en hombres con cáncer de próstata no metastásico tratados con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (Smith y cols., 2001); se ha observado que una dosis única anual intravenosa de ácido zoledrónico aumenta la densidad mineral ósea en la cadera y la columna vertebral, en comparación con pacientes que recibieron placebo. Estos resultados avalarían en parte el tratamiento anual intravenoso con bifosfonatos como complemento útil para mantener la integridad del hueso en hombres sometidos a deprivación androgénica (Michaelson y cols., 2007); por otra parte, se han obtenido resultados similares a los de regímenes de dosificación más frecuentes (Smith y cols., 2003). También se ha visto que 2,5 mg diarios de risedronato por vía oral evitan la pérdida de la densidad mineral ósea en la cadera y la aumentan el 4,9% en la columna lumbar (Ishizaka y cols., 2007).

Se ha observado en un ensayo clínico (n=628) que el ácido zoledrónico reduce las metástasis óseas en hombres con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal (Saad y cols., 2002).

2.4.5.3. Mieloma múltiple En el mieloma múltiple, la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en la médula ósea produce osteolisis y destrucción esquelética, representa gran parte de la morbilidad asociada con la enfermedad. En numerosos estudios se ha observado que tanto el pamidronato como el ácido zoledrónico disminuyen la incidencia de hipercalcemia y otras alteraciones óseas asociadas con el mieloma (Berenson y cols., 1996; Berenson y cols., 2001; Rosen y cols., 2001). De momento, no existen datos acerca del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con mieloma latente, mieloma sin enfermedad ósea asociada o gammapatía monoclonal.

En pacientes con mieloma múltiple se ha producido, al parecer, la mayor incidencia de osteonecrosis de mandíbula de entre todos los pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos, la elección del bifosfonato, dosis y duración del tratamiento, han sido objeto de discusión (Berenson y cols., 2002; Lacy y cols., 2006).

2.4.5.4. Otros tipos de cáncer Se ha dicho que el uso de bifosfonatos en otras neoplasias menos frecuentes, como el carcinoma de células renales, retrasa también el inicio y la progresión de la enfermedad esquelética (Lipton y cols., 2003). No hay datos concluyentes sobre el uso de bifosfonatos en otros tipos de cáncer.

2.4.6. *Osteogénesis imperfecta* Aunque los bifosfonatos se usan con preferencia en adultos, también se han empleado en niños en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta. Se trata de un desorden esquelético hereditario caracterizado por una disminución de la masa ósea y una fragilidad de los huesos. Por lo general, esta enfermedad ocurre como resultado de mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I.

El mecanismo exacto por el que los bifosfonatos evitan las fracturas en la osteogénesis imperfecta es desconocido; distintos estudios apuntan como causa un incremento de las tasas de recambio óseo debido al aumento relativo del número de osteoblastos en relación al de osteoclastos (Zeitlin y cols., 2003). Un régimen cíclico de dosificación de pamidronato intravenoso produce al parecer un incremento en el grosor cortical, en el volumen trabecular medio y una mejora en el estado funcional (Glorieux, 2007). Por otro lado, en distintos estudios se ha observado que el tratamiento oral con alendronato puede aumentar la densidad mineral ósea y disminuir las fracturas en niños con esta enfermedad (Cho y cols., 2005; DiMeglio y Peacock, 2005; Akcay y cols., 2008). En un estudio multicéntrico, controlado con placebo, con distribución aleatoria de los pacientes y con enmascaramiento doble ciego, se observaron fracturas clínicas al cabo de un año en el 31% de los pacientes que recibieron alendronato (n=94) y en el 49% en los pacientes que recibieron placebo (n=49) (Bishop y cols., 2013); las edades de los niños con osteogénesis imperfecta incluidos en el estudio oscilaron entre 5 y 15 años.

Aunque el tratamiento con bifosfonatos está bien establecido en niños con osteogénesis imperfecta, no es así en niños con osteoporosis secundaria a enfermedades crónicas como fibrosis quística, artritis reumatoide juvenil, anorexia nerviosa o, en aquellos que han sufrido grandes quemaduras; los datos son escasos. Una revisión sistemática

de la terapia con bifosfonatos en niños y adolescentes con osteoporosis secundaria concluye que hay pocas pruebas que apoyen el uso de los bifosfonatos como terapia estándar, aunque el tratamiento durante periodos de hasta tres años parece ser bien tolerado (Ward y cols., 2007).

Dada la prolongada semivida en los huesos de los bifosfonatos, deben adoptarse precauciones cuando se considere el tratamiento con estos fármacos en adolescentes o niñas jóvenes que alcanzarían su madurez reproductiva dentro de la década del tratamiento (Munns y cols., 2004).

2.4.7. Otras indicaciones Entre las causas de debilidad ósea y fracturas estaría la insuficiencia renal crónica. En un metaanálisis sobre la utilidad de los bifosfonatos en esta situación no se ha podido establecer un papel claro para estos fármacos (N=13; n = 9850) (Wilson y cols., 2017). En la enfermedad intestinal crónica también se da esta situación de debilidad ósea; en esta situación si se ha observado en un metaanálisis una disminución del riesgo de fracturas en los pacientes tratados con bifosfonatos (N=13; n=923) (Yao y cols., 2017).

2.5. Reacciones adversas a los bifosfonatos

La variedad de indicaciones y la duración prolongada de la mayoría de los tratamientos con bifosfonatos han favorecido la aparición de distintas reacciones adversas. Entre las reacciones más frecuentes se encuentran las relacionadas con el tracto digestivo superior; este sería el caso de las erosiones, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágicas. Los bifosfonatos que se administran por vía intravenosa pueden producir con mayor frecuencia fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.

La amplia utilización de estos fármacos ha permitido detectar reacciones adversas poco frecuentes; se encontrarían en este grupo la osteonecrosis de mandíbula, las fracturas atípicas, el dolor musculoesquelético y la fibrilación auricular. Aunque más raras incluso, los bifosfonatos también pueden producir trastornos oculares de carácter inflamatorio: conjutivitis, episcleritis y uveítis. Se describen, a continuación, con más detalle, las reacciones adversas más comunes de los bifosfonatos; las reacciones musculoesqueléticas, objeto de este estudio, se tratan en un epígrafe distinto.

2.5.1. Intolerancia digestiva Las reacciones adversas gastrointestinales son frecuentes en los pacientes que toman bifosfonatos por vía oral. Pueden presentar dispepsia, náuseas, dolor abdominal, esofagitis erosiva o incluso úlceras esofágicas. Probablemente se producen cuando se alcanzan concentraciones elevadas de bifosfonatos en puntos localizados; sería pues un efecto tóxico directo en las células subyacentes (MacLean y cols., 2008; Maconi y col., 1995; de Groen y

cols., 1996; Ryan y cols., 1998). El alendronato se asocia a una incidencia elevada de reacciones adversas esofágicas, en ocasiones graves. Los síntomas que provienen de la irritación gástrica son frecuentes, mientras que los más graves, como las úlceras esofágicas, lo son menos (de Groen y cols., 1996).

Estas reacciones pueden deberse a errores en la administración del medicamento o incluso a la concurrencia de otras patologías gástricas o esofágicas, en particular, reflujo gastroesofágico o constricción esofágica. Si la medicación no se toma adecuadamente y el comprimido permanece en contacto con la mucosa esofágica, se producirá una irritación; esto ocurre, en mayor medida, cuando la motilidad está disminuida. Debido a esto, los bifosfonatos están contraindicados en personas con alteraciones esofágicas, constricción o acalasia, o en aquellas que tienen la motilidad alterada (Resazka y cols., 2001). Se recomienda en consecuencia que se tome esta medicación con agua en abundancia y que no se adopte una postura de decúbito en los 30 minutos siguientes a la administración. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales durante el tratamiento con bifosfonatos es elevada, en particular, en mujeres de edad avanzada (Levin y cols., 1997). En una serie de 219 pacientes se estimó en un 21% la proporción de reacciones del tracto alto gastrointestinal (Hamilton y cols., 2003); pueden motivar la interrupción del tratamiento (Naylor y Davies, 1996).

En 2007 se observó en un estudio un aumento del riesgo de padecer cáncer de esófago en pacientes tratados con bifosfonatos por vía oral (Curado y cols., 2007); con posterioridad, en un estudio de casos y controles publicado en BMJ se estimó que el uso de bifosfonatos orales podría duplicar el riesgo de cáncer de esófago respecto al no uso (Green y cols., 2010). En este estudio el valor del riesgo encontrado

de cáncer de esófago no varía con el tipo de bifosfonato; no se ha asociado con cáncer de estómago o colorrectal. Otros estudios no han encontrado asociación entre los bifosfonatos orales y la aparición de cáncer de esófago (Cardwell y cols., 2010; Solomon y cols., 2009; Abrahamsen y cols., 2009a; Nguyen y cols., 2010). En el metaanálisis más reciente no se encontró asociación (Wright y cols., 2012). En este metaanálisis, se incluyeron 11 estudios observacionales retrospectivos llevados a cabo con información de 5 bases de datos distintas; tomando 5 estudios correspondientes cada uno a una de las bases de datos, se encontró un valor de la OR para el cáncer de esófago en los tratados de 1,11 (IC95%, 0,97 a 1,27).

2.5.2. Reacciones de fase aguda Entre el 10 y 30% de los pacientes que reciben una primera dosis de un bifosfonato nitrogenado, experimentan una reacción de fase aguda caracterizada por fiebre transitoria, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, síntomas gripales y malestar general (Smith y cols., 2001); este porcentaje desciende a la mitad en las tomas sucesivas (Black y cols., 2007). Estos síntomas están asociados por lo general con la administración intravenosa de bifosfonatos (Reid y cols., 2002; Ringe y cols., 2003b) aunque también aparecen con la administración oral (Reginster y cols., 2006).

El mecanismo de la reacción de fase aguda asociada a bifosfonatos se relaciona con la inhibición de la ruta del mevalonato, lo que da lugar a una rápida y abundante producción de citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral e interleucinas por las células T de la sangre periférica (Hewitt y cols., 2005; Thompson y Rogers, 2004). Se previenen con la toma de analgésicos antes de la administración del

bifosfonato, así como en respuesta a su aparición (Rosen y cols., 2004). Parece que la administración de antihistamínicos y corticoides resultaría beneficiosa para reducir la incidencia y gravedad de los síntomas en pacientes susceptibles. La administración de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa puede prevenir la producción de estas citoquinas y podría ayudar a aliviar esta reacción de fase aguda (Hewitt y cols., 2005, Thompson y cols., 2004).

2.5.3. Hipocalcemia El tratamiento con bifosfonatos puede asociarse con hipocalcemia, más frecuente tras la administración intravenosa; este efecto hipocalcemiante se observa con preferencia cuando existen tasas previas elevadas de resorción ósea, como ocurre en la enfermedad de Paget (Whitson y cols., 2006) o en pacientes con tumores en los huesos (Jones y cols., 2002). Además, el tratamiento con bifosfonatos puede producir una exacerbación de la hipocalcemia en pacientes con hipotiroidismo, tal vez por la inhibición de la liberación de calcio desde el hueso (Mishra y cols., 2001). También puede darse en pacientes con alteración de la función renal o con déficit de vitamina D antes del tratamiento (Maalouf y cols., 2006). Resorción y formación óseas son procesos simultáneos y relacionados; una inhibición en la resorción ósea es seguida de reducciones en la formación de hueso. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea, lo que puede ocasionar un aumento transitorio de la formación de hueso y un depósito asociado de calcio y fosfato dentro del hueso. En situaciones de remodelación ósea elevada, este depósito puede producir un gran aclaramiento del calcio al pasar este desde la sangre al hueso, dando lugar a hipocalcemia. El tratamiento de la hipocalcemia es de soporte con suplementos de calcio y vitamina D según sea necesario.

2.5.4. Reacciones locales en el lugar de la inyección Estas reacciones están asociadas a la administración parenteral y son similares en su etiopatogenia a los efectos gastrointestinales mencionados anteriormente, se relacionan de igual manera con concentraciones elevadas de bifosfonatos en los tejidos. Incluyen flebitis, dolor, tumefacción local y ulceración (Adami y Zamberlan, 1996). Se previenen mediante una buena técnica de canulación.

2.5.5. Trastornos inflamatorios oculares Estas reacciones adversas de los bifosfonatos —conjuntivitis, uveítis, epiescleritis y escleritis—, ya mencionadas, son poco frecuentes y resultan de una inflamación ocular (Umunakwe y cols., 2017). La uveítis es la inflamación de parte o totalidad de la úvea (coroides, cuerpo ciliar e iris) por lo general reversible con estos fármacos. La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato (Macarol y Fraunfelder, 1994; Fraunfelder y cols., 2003); también se han descrito casos con alendronato (Mbekeani y cols., 1999; Malik y cols., 2002), risedronato (Aurich-Barrera y cols., 2006), clodronato (Fietta y cols., 2003) e ibandronato. Pueden producirse al poco tiempo de la administración oral o intravenosa, al comenzar los tratamientos con bifosfonatos, y normalmente se resuelve el cabo de 1-2 semanas después del cese del tratamiento.

El mecanismo por el cual se producen estos trastornos oculares no se conoce con exactitud, suelen ir precedidas de reacciones de fase aguda. Inicialmente, las reacciones adversas oculares por bifosfonatos se relacionaron con la estructura química, porque se han descrito con los aminobifosfonatos, como alendronato, pamidronato y risedronato (Adami y Zamberlan, 1996). Estos fármacos pueden estimular la

liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6, que podrían contribuir a una reacción inmunoalérgica, en la que la úvea sería el órgano diana (Moorthy y cols., 1998; Malik y cols., 2002). Sin embargo, los bifosfonatos no nitrogenados, como clodronato y etidronato, también han sido implicados. En el caso del clodronato, las reacciones oculares podrían estar relacionadas con una reacción idiosincrática, más que con un proceso mediado por citocinas (Fietta y cols., 2003).

2.5.6. Nefrotoxicidad Los bifosfonatos intravenosos constituyen el tratamiento de referencia actual en la hipercalcemia por cáncer (Coleman, 2004). En estos pacientes, tanto el etidronato y clodronato (Bounameaux y cols., 1983) como el ácido zoledrónico (Chang y cols., 2003), han sido asociados con insuficiencia renal aguda. El daño renal se produce cuando la distribución de estos fármacos, cuyo aclaramiento se produce por eliminación renal, es demasiado rápida y se alcanzan concentraciones elevadas en sangre (Smetana y cols., 2004; Chang y cols., 2003).

Normalmente la función renal mejora con el cese del tratamiento, pero el daño renal es irreversible. Se recomienda controlar los tiempos de infusión que deben seguirse para evitar esta reacción adversa grave, así como la monitorización de la función renal antes, durante y después del tratamiento intravenoso con bifosfonatos. En pacientes con alteración renal de leve a moderada, en raras ocasiones los bifosfonatos orales producirían un mayor deterioro de la función renal, sin duda debido a su pobre absorción a través del tracto gastrointestinal y por lo tanto baja biodisponibilidad. Las dosis y la velocidad de infusión de bifosfonatos deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

En algunos estudios se ha observado que los bifosfonatos intravenosos como ibandronato tienen un mejor perfil de seguridad renal (Lyubimova y cols., 2003; Diel y cols., 2004; Neugebauer y cols., 2001)

2.5.7. Fibrilación auricular La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo cardíaco más frecuente, su presencia aumenta con la edad y, aunque no compromete la función cardíaca como otras arritmias, si predispone a la aparición de problemas serios como embolias cerebrales o alteraciones ventriculares. En un ensayo clínico en pacientes tratados con ácido zoledrónico intravenoso anual, se observó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de fibrilación auricular (Black y cols., 2007). En algunos ensayos clínicos se ha visto una correlación entre la administración de alendronato y un ligero incremento de la incidencia de fibrilación auricular (Cummings y cols., 2007; Heckbert y cols., 2008). Sin embargo, esta reacción adversa no parece ocurrir en pacientes que reciben risedronato (Karam y cols., 2007). En un reciente metaanálisis no se ha observado asociación entre la administración de bifosfonatos y la aparición de efectos cardiovasculares (Kim y cols., 2015). En otro metaanálisis sí se encontró una asociación específica entre bifosfonatos y fibrilación auricular (Sharma y cols., 2013).

2.5.8. Seguridad a largo plazo. Mortalidad La seguridad a largo plazo de los bifosfonatos en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis parece ser buena (Bone y cols., 2004); esta es la conclusión de esta

revisión financiada por la industria farmacéutica. Según una revisión narrativa, los tratamientos a largo plazo no parecen entrañar un mayor riesgo de reacciones adversas graves (Strampel y cols., 2007). Un reanálisis de tres ensayos clínicos con risedronato, que incluía cerca de 8000 pacientes, no encontró diferencias en mortalidad entre el tratamiento con risedronato y el placebo por causa cardiovascular, por cáncer o por cualquier otra causa (Steinbuch y cols., 2002). Se ha observado un aumento de la supervivencia asociada al tratamiento con bifosfonatos en un metaanálisis (Kranenburg y cols., 2016).

Una revisión reciente sobre la seguridad de los bifosfonatos señala, entre otras cosas, el desconocimiento de los riesgos cuando se traspasan periodos de tratamiento superiores a los 5 años (Suresh y cols., 2014).

2.6. Reacciones adversas musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos

Las reacciones musculoesqueléticas abarcan desde las más raras como la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas hasta las más comunes como los dolores articulares.

2.6.1. Osteonecrosis de mandíbula Entre las potenciales reacciones adversas de los bifosfonatos ninguna ha recibido tanta atención como la osteonecrosis de mandíbula. Se trata de una lesión grave secundaria a la isquemia ósea. En la literatura hay varias definiciones de esta patología. La *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) y la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) la describen como un área de hueso expuesto en la región buco-maxilar que persiste más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que estuvo o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos y en ausencia de radiación previa en la región craneofacial (Ruggiero 2004). Por otro lado, también se define como una osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida, que no tiende a la curación (Bagán y cols., 2005).

Los primeros casos se publicaron en 2003 y 2004 (Ruggiero y cols., 2004; Marx, 2003). Desde entonces han sido numerosos los casos de osteonecrosis de mandíbula relacionados con bifosfonatos publicados en la literatura (Bamias y cols., 2005; Bagán y cols., 2005; Hewitt y cols., 2007; Ficarra y cols., 2005; Migliorati, 2003; Brooks y cols., 2007; Aragon-Ching y cols., 2009; Badros y cols., 2008; Barker y cols., 2007; Borrás-Blasco y cols., 2007; Cetiner y cols., 2009). Se han

realizado algunos estudios observacionales con objeto de conocer la incidencia de la osteonecrosis de mandíbula en este tipo de pacientes y el papel que pueden tener en su aparición otros factores de riesgo como el tratamiento con quimioterapia, radioterapia, corticoides, procesos neoplásicos, patologías concomitantes (alteraciones de la coagulación, anemia, infecciones y patología bucal preexistente entre otros) y otros factores asociados a la osteonecrosis de mandíbula (Tarassoff y Csermak, 2003; Barnias y cols., 2005; Durie y cols., 2005; Sung y cols., 2002).

La mayoría de los casos se ha descrito en pacientes con cáncer en tratamiento con dosis altas de bifosfonatos intravenosos, sobre todo, ácido zoledrónico y pamidronato (Woo y cols., 2006). La prevalencia en pacientes con mieloma oscila entre un 7 y un 10%, mientras que se ha estimado en un 4% en pacientes con cáncer de mama (Woo y cols., 2006; Dimopoulos y cols., 2006). Una reducción de la dosis en los pacientes con mieloma en los que se administraban bifosfonatos intravenosos mensualmente durante un año y luego cada tres meses, dio lugar a una disminución de la incidencia de osteonecrosis de mandíbula comparado con la administración mensual (Corso y cols., 2007). El riesgo de aparición de osteonecrosis de mandíbula es menor en pacientes que reciben bifosfonatos orales para el tratamiento de la osteoporosis; se ha estimado la incidencia en este otro grupo en 1 por 10.000 a 1 por 100.000, aunque esta estimación está basada en datos incompletos (Khosla y cols., 2007). Así pues, los bifosfonatos nitrogenados intravenosos, pamidronato y zoledronato, tienen una incidencia de complicaciones más elevada, las lesiones aparecen antes y son más agresivas y difíciles de resolver (Farrugia y cols., 2006; Bocanegra-Pérez y cols., 2009; Carstos y Zavras, 2008).

Los factores de riesgo asociados a la aparición de osteonecrosis de mandíbula parecen ser una higiene oral deficiente, una historia previa

de exposición a dosis altas de bifosfonatos (Marx y cols., 2005; Bamias y cols., 2005), un diagnóstico de cáncer de mama (Reid, 2008), el tratamiento concomitante con quimioterapia, radioterapia y corticoides, la infección o patología oral preexistente (Hansen y cols., 2006) y la presencia de anemia o alteraciones de la coagulación. Se desconoce con exactitud si la quimioterapia o el tratamiento concomitante con glucocorticoides aumenta el riesgo de padecer osteonecrosis de mandíbula (Tosi y cols., 2006). Es más frecuente en el maxilar inferior y en la zona molar; las lesiones se desarrollan con más frecuencia en las zonas dónde se ha realizado una cirugía previa, como es el caso de las extracciones dentales, apicectomías, cirugías periodontales o colocación de implantes (Ruggiero y cols., 2004; Reid, 2008; Bartl, 2008; Marx y cols., 2006). Una vez aparecida la reacción, el tratamiento para la osteonecrosis de mandíbula se basa en enjuagues con colutorios antisépticos, antibióticos y la restricción de procedimientos quirúrgicos, lo que conduce a la curación en la mayoría de los casos (Bilezikian, 2006); para la prevención, se recomienda una higiene dental adecuada.

Como consecuencia de la información recogida y las iniciativas llevadas a cabo por los sistemas de farmacovigilancia, se han actualizado las fichas técnicas y los prospectos de los bifosfonatos para incluir información sobre estos riesgos, así como recomendaciones específicas de prevención basadas en opiniones de expertos. Así pues, los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben someterse, antes de iniciar el tratamiento y mientras lo están siguiendo, a una revisión dental, y evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico. En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de

precaución (Bagan y cols., 2007; Bagan y cols., 2008; Junquera y cols., 2008a)

La patogenia de la osteonecrosis de mandíbula se desconoce, pero parece que se basa en la acción de los bifosfonatos sobre el metabolismo del Ca/P y los osteoblastos que indirectamente inhiben la neoangiogénesis ósea y lesionan el endotelio de los pequeños vasos. Los maxilares están sometidos a un estrés constante, se producen microfracturas y el hueso se vuelve quebradizo e incapaz de reparar esas microfracturas. Si además esas microfracturas se exponen al medio oral, como en el caso de una exodoncia, son infectadas por la flora y evolucionan hacia una osteomielitis que destruye el hueso.

Recientemente, ha habido un número creciente de informes de osteonecrosis del canal auditivo asociada a bifosfonatos. Una revisión de todos los casos publicados reveló una similitud con nuestro conocimiento actual de la osteonecrosis de mandíbula. Al igual que la osteonecrosis de mandíbula, puede presentarse con o sin cirugía previa. Los pacientes pueden verse afectados por el dolor o ser asintomáticos (Froelich y cols., 2011).

Según los informes actuales, la osteonecrosis del conducto auditivo externo puede definirse como la exposición de hueso no vital en el conducto auditivo que persiste durante más de 8 semanas en un paciente con antecedentes de tratamiento con un bifosfonato en curso o previo, sin antecedentes de exposición a radiación en la región afectada. Aunque la exposición ósea necrótica puede persistir durante varios meses, cuando se trata la infección del tejido blando circundante, el paciente puede liberarse de los síntomas. El tratamiento quirúrgico puede ser exitoso, pero existe el riesgo de recurrencia.

Se han detectado varios casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo bilaterales, y en pacientes con antecedentes actuales o previos de osteonecrosis de mandíbula (Kharazmi y cols., 2013).

El pronóstico para la cirugía parece ser más prometedor que el de la ONM, lo que podría deberse al hecho de que la osteonecrosis del conducto auditivo es de menor tamaño, mientras que en ONM, la cirugía se usa a menudo en casos con patología avanzada.

El historial de tratamiento con bifosfonatos del paciente debe examinarse cuidadosamente en los casos de sospecha de esta reacción adversa. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas sobre la higiene del canal auditivo externo, y los dispositivos auditivos deben ser del mejor ajuste posible para evitar el trauma de la piel (Salzman y cols., 2013).

2.6.2. Fracturas atípicas Debido a que los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica, los tratamientos prolongados con estos fármacos pueden conducir a una situación de "hueso congelado". Este término se refiere a que la resorción ósea está inhibida, hasta el extremo de que es imposible cualquier renovación de tejido óseo, disminuye la capacidad para reparar microfracturas óseas y, por tanto, aumenta la fragilidad esquelética. La supresión prolongada del remodelado óseo, que ocurre con la administración crónica, favorecería la acumulación de microfracturas y el incremento de la mineralización que produciría un hueso más frágil; se favorecería, de forma paradójica, la aparición de nuevas fracturas (OttSM, 2005; Currey, 1984).

Aunque se ha observado un incremento de microfracturas en perros tratados con dosis altas de bifosfonatos (Burr y cols., 2003), no parece ocurrir así en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos (Boivin y cols., 2000; Chapurlat y cols., 2007). No obstante, se han dado a conocer

casos aislados de supresión grave del recambio óseo asociados con fracturas (Odvina y cols., 2005; Armamento-Villareal y cols., 2006).

Las fracturas por estrés fueron descritas por primera vez en 1885 y afectan principalmente a atletas muy activos (Bennell y cols., 1996). Se piensa que son la consecuencia de un desequilibrio entre la acumulación de pequeñas lesiones y la remodelación reparativa (Cardoso y cols., 2009). En el año 2005 se describieron los primeros casos de fractura espontánea de fémur con retraso en su resolución en pacientes tratados con alendronato durante periodos prolongados (Odvina y cols., 2005); desde entonces, se han publicado numerosos casos similares (Goh y cols., 2007; Kwek y cols., 2008; Lenart y cols., 2008; Neviasser y cols., 2008; Lenart y cols., 2009; Odvina y cols., 2009; Schilcher y cols., 2009). Estas fracturas suelen producirse en mujeres de edad avanzada tratadas con alendronato durante años; se presentan como fracturas espontáneas de diáfisis proximal de fémur o subtrocantérica. Parecen deberse a una supresión excesiva del recambio óseo, dando lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (Odvina y cols., 2005; Abrahamsen y cols., 2009b). El patrón radiológico es típico y consiste en una fractura simple horizontal u oblicua con un ángulo igual o inferior a 30 grados asociada a una típica hipertrofia de la diáfisis cortical (Goh y cols., 2007; Lenart y cols., 2008; Kwek y cols., 2008). Algunos pacientes han presentado fractura de ambos fémures (Sayed-Noor y Sjödén, 2009; Oddard y cols., 2009).

Un estudio ha estimado la incidencia anual de fracturas de fémur por estrés en mujeres que tomaban bifosfonatos en aproximadamente 1/1000 (IC95%, 0,2 a 2), las mujeres que no tomaban bifosfonatos tuvieron una incidencia de 0,2/1000 (IC 95%, 0,004 a 0,1) (Schilcher y Aspenberg, 2009); la incidencia en mujeres tratadas sería muy superior. A pesar de estos resultados, los bifosfonatos disminuirían la

tasa total de fracturas. Se ha estimado que el número necesario para causar daño (fractura atípica de fémur) es de 667, mientras que el número necesario a tratar con bifosfonatos durante tres años sería de 91 para evitar una fractura de cadera y de 4-21 para las fracturas vertebrales (Ringe y Doherty, 2010).

Se debe considerar la existencia de otros factores de riesgo, ya que la mayoría de los estudios excluyen a pacientes que reciben otras medicaciones que pueden influir en el recambio óseo (Per, 2009). Es probable que el tratamiento concomitante con otros medicamentos aumente el riesgo; se han publicado, por ejemplo, casos relacionados con la toma de fármacos inhibidores de la bomba de protones (Ing-Lorenzini y cols., 2009; de Vries y cols., 2009). Por otro lado, el tratamiento con corticoides puede estar relacionado con una osteoporosis de mecanismo complejo (Van Staa, 2006; O'Brien y cols., 2004). Los corticoides y los bifosfonatos podrían actuar de forma sinérgica: los bifosfonatos serían los responsables del envejecimiento del hueso cortical y los corticoesteroides no excluirían la remodelación dirigida en los sitios con microlesiones.

Un estudio de casos y controles más reciente cuestiona la eficacia de los bifosfonatos en la prevención de fracturas de cadera y fémur (subtrocánter y diáfisis) y propone reevaluar su uso (Erviti y cols., 2013). El objetivo inicial de este estudio era evaluar si el uso de estos medicamentos reducía la incidencia de fracturas de cadera y de fémur en mujeres mayores de 65 años en condiciones de uso habitual. Para ello se seleccionaron 2.000 casos de mujeres con fractura de cadera y se compararon con más de 10.000 controles de mujeres sin fractura de cadera. Se estudió el uso de bifosfonatos en ambos grupos, así como la presencia de otros factores que pueden influir en la enfermedad. La conclusión fue que no se observó que estos medicamentos sean eficaces en la prevención de fracturas de cadera.

A partir del tercer año desde el inicio del tratamiento, el riesgo de fractura de cadera podría ser incluso mayor entre las mujeres que tomaban estos medicamentos respecto a las que nunca los tomaron. En lo que se refiere a las fracturas de cadera atípicas, el riesgo era cuatro veces superior en las mujeres que tomaban estos medicamentos.

2.6.3. Osteomalacia Algunos bifosfonatos a dosis elevadas se han asociado a la producción de estados osteomalácicos —mineralización retrasada o insuficiente del osteoide (matriz ósea del hueso)—. Todos los bifosfonatos inhiben la mineralización del hueso con una potencia similar; sin embargo, existen grandes diferencias en la capacidad antirresortiva de los distintos bifosfonatos, ya que esta capacidad depende de la estructura del radical R₂, que varía en cada uno. El etidronato tiene, en comparación con el resto, una baja potencia antirresortiva y la inhibición de la mineralización ocurre a dosis cercanas a aquellas que inhiben la resorción del hueso. Así pues, etidronato y pamidronato se han asociado con la inducción de osteomalacia. Se ha descrito osteomalacia secundaria a la utilización de etidronato a dosis mayores de 10 mg por kilo de peso y día (o más de 400 mg/día) como tratamiento en la enfermedad de Paget (Mac Gowan y cols., 2000). Pero también se han descrito casos de osteomalacia típica en osteoporosis postmenopáusica en tratamiento intermitente con etidronato a dosis más bajas (Ott y cols., 1994). Este efecto del etidronato sobre la mineralización parece ser un efecto directo, sin cambios en los niveles séricos de calcio ni de vitamina D, y los niveles de fósforo suelen aumentar al inicio del tratamiento (Gibbs y cols., 1986). El pamidronato parece tener un menor efecto inhibitorio sobre la mineralización, aunque también hay casos descritos de

osteomalacia con su utilización (Adamson y cols., 1993). Por el contrario, el risedronato, utilizado ampliamente como tratamiento para la osteoporosis, no han mostrado defectos de mineralización en la histomorfometría ósea (Register y cols., 2000).

2.6.4. Dolor óseo, muscular o articular. Artritis En la información de todas las preparaciones orales e intravenosas de bifosfonatos se menciona el dolor musculoesquelético como un efecto adverso potencial; en enero de 2008 la FDA emitió una alerta sobre la posibilidad de la aparición de dolor musculoesquelético grave e incapacitante que puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento con bifosfonatos (FDA, 2008). Con anterioridad, en 2005, se había publicado una serie de casos que incluía 116 pacientes con dolor óseo, muscular o articular intensos relacionado con la toma de alendronato y risedronato desde 1995 a 2002 (Wysowski y Chang, 2005). Esta clínica podría confundirse en parte con los síntomas pseudogripales agudos relacionados con el inicio de la administración intravenosa de bifosfonatos, que suelen resolverse en unos días con el uso continuado del fármaco; no obstante, este dolor intenso musculoesquelético era distinto de la reacción de fase aguda descrita previamente; se mantiene con el tratamiento, e incluso, después de suspendido el tratamiento, algunos pacientes han presentado una resolución lenta o incompleta.

Una encuesta llevada a cabo entre 367 pacientes que desarrollaron alguno de estos síntomas durante el tratamiento con bifosfonatos dio a conocer que el dolor era de moderado a intenso en un 85% de los pacientes, aparecía durante las 24 primeras horas en el 25% de los casos y en los primeros seis meses de tratamiento en casi un tercio

(DeMonaco, 2009); en un 34% de los pacientes el dolor había durado más de un año, y en un 60% de los casos los síntomas no habían sido atribuidos al fármaco. En un análisis retrospectivo llevado a cabo con información de pacientes ambulatorios en tratamiento por osteoporosis en *Charité, University Medicine* en Berlín (n=612), se observó una frecuencia baja de reacciones adversas musculoesqueléticas, sin diferencias significativas entre los dos bifosfonatos estudiados (Bock y cols., 2007). La reacción adversa más frecuente fue la artralgia aguda seguida del dolor agudo de espalda. Los autores del estudio recomiendan iniciar los tratamientos con estos fármacos con dosis bajas durante unas dos semanas, antes de cambiar a la pauta de dosificación semanal. Además, en referencia a los datos recientemente publicados, atribuye estas reacciones adversas a la activación de las células $\gamma\delta T$ dosis dependientes por la acumulación de isopentenil pirofosfato (IPP), debido a la inhibición de la vía del mevalonato por los bifosfonatos nitrogenados.

Distintos casos de artritis se han publicado en la literatura (Yemisci y cols., 2010; Diaz-Borjon y cols., 2006); también se ha descrito un caso de poliartritis transitoria con incremento de los niveles de proteína C reactiva en suero en pacientes con osteoporosis primaria en tratamiento con alendronato (Gerster, 2004); los síntomas comenzaron doce horas después de la primera toma de alendronato 70 mg/semanal.

2.6.5. Sinovitis y síndrome de túnel carpiano Se han publicado varios casos de sinovitis y síndrome del túnel carpiano asociados a los bifosfonatos (Jones y cols., 2005; Frederiksen y cols., 2007; Gwynne y cols., 2008). La artritis, una de las causas principales del síndrome

del túnel carpiano (Frederiksen y cols., 2007), y su correlato artralgia, son los efectos adversos más notificados para los bifosfonatos.

En un estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo con información de la base de datos inglesa THIN (*The Health Improvement Network*) se encontró un incremento significativo del riesgo de padecer síndrome de túnel carpiano en mujeres expuestas a bifosfonatos orales (Carvajal y cols., 2016); para el estudio se dispuso de una muestra de 59.475 mujeres en edades postmenopáusicas, 19.825 expuestas a bifosfonatos y 39.650 no expuestas que fueron emparejadas para el estudio por edad y procedencia geográfica. El valor del riesgo encontrado no se modificaba con el nivel de exposición o el tipo de bifosfonato utilizado.

II. Objetivos

En 2008, la FDA americana emitió una alerta sobre el riesgo de dolor musculoesquelético intenso provocado por los bifosfonatos. En esta alerta se señalaba el desconocimiento de la magnitud y de los factores de riesgo de esta reacción.

2.1. Objetivos generales

El objetivo general de este estudio es conocer la posible asociación causal entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de reacciones musculoesqueléticas; el foco de atención se pondría en las reacciones más frecuentes.

2.2. Objetivos específicos

1. Identificar las distintas reacciones musculoesqueléticas más frecuentes asociadas a los bifosfonatos.
2. Conocer la proporción de estas reacciones musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos.
3. Conocer la proporción de las distintas reacciones musculoesqueléticas de interés asociadas a los bifosfonatos.
4. Conocer los posibles factores de riesgo de las distintas reacciones musculoesqueléticas de interés.
5. Conocer la gravedad de estas reacciones y los factores determinantes de esa gravedad.
6. Conocer los riesgos notificados de las reacciones adversas de interés.
7. Elaborar una hipótesis acerca de la etiopatogenia de las reacciones musculoesqueléticas asociada a estos medicamentos.
8. Conocer y evaluar la información oficial sobre reacciones musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos a la luz de los resultados obtenidos.
9. Evaluar la relación beneficio riesgo a la luz de los nuevos datos sobre reacciones adversas.

III. Método

Para conocer la posible asociación causal entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de reacciones musculoesqueléticas se han utilizado las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y del *WHO-Uppsala Monitoring Centre* (VigiBase); estas bases de datos contienen la información correspondiente a la notificación espontánea de reacciones adversas en España (Manso y cols., 2010) y la correspondiente a los 130 países participantes en el programa de notificación espontánea de la OMS (Lindquist, 2004), respectivamente. Se han elaborado series de casos de interés, se ha analizado la asociación (desproporcionalidad) y, asimismo, se ha realizado un análisis de regresión logística para conocer los factores asociados a la gravedad de los casos.

3.1. Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos propuestos, se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo (serie de casos) y analítico (estudio caso no caso) de carácter retrospectivo; los estudios caso no caso, están basados en la lógica de los estudios de casos y controles (Moore y cols., 1997; Puijenbroek y cols., 2002). Se seleccionan pues pacientes que presentan la enfermedad a estudiar (casos) y se compara su exposición a determinados factores de riesgo con la exposición que tienen otros pacientes que se diferencian de los casos por no presentar esa enfermedad (no casos). Se identifican y analizan así los factores de riesgo asociados a una enfermedad concreta; por lo que nos atañe, a una reacción adversa de interés. Si los factores de riesgo considerados son fármacos, como en el presente estudio, se puede explorar entonces el papel que juegan estos en la aparición de la reacción. El objetivo final es la obtención de una estimación de la fuerza de la asociación entre la reacción adversa de interés y el fármaco en cuestión. Se pretende obtener una medida no sesgada de este parámetro con el menor error posible; en el caso de enfermedades poco frecuentes es un buen estimador del riesgo relativo (RR) que tienen los individuos expuestos al fármaco de contraer la enfermedad, o de desarrollar la reacción de interés. En español se ha denominado como "razón de ventajas" y en inglés *odds ratio* (OR). En el estudio que nos ocupa, y puesto que sólo se cuenta con notificaciones, hablamos de riesgo notificado, dando a entender que esta estimación se obtiene sólo a partir de los casos conocidos, los notificados; hablaremos de *odds ratio* notificada (*reporting odds ratio, ROR*).

La *odds ratio* notificada es el cociente entre la razón de exposición al fármaco en las notificaciones que contienen la reacción de interés (n_{11}/n_{21}) y la razón de exposición en el resto de las notificaciones (n_{12}/n_{22}) (Figuras 7 y 8).

	Notificaciones (reacción de interés)	Notificaciones (resto de reacciones)	
Notificaciones (fármaco de interés)	n_{11}	n_{12}	n_1^*
Notificaciones (resto de fármacos)	n_{21}	n_{22}	n_2^*
	n^*_1	n^*_2	n

Figura 7. Organización de los datos de notificación en la tabla 2x2

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{21}}{n_{12}/n_{22}} = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$IC95\% = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}}$$

Figura 8. Cálculo de la ROR y de los IC95%

Si el valor de la ROR es igual a 1, no existiría asociación entre el fármaco y la enfermedad, ya que la razón de exposición en expuestos

y no expuestos sería igual. Si la ROR es mayor que 1, existiría entonces asociación; tanto mayor cuanto mayor sea la ROR. Si la ROR es menor de 1, el fármaco presentaría un efecto protector frente a la enfermedad estudiada. Se debe calcular la ROR en la población de referencia mediante la estimación de los límites de confianza de dicho ROR, por lo general se calculan los límites de confianza al 95%; esto nos daría una idea del valor de *odds ratio* que obtendríamos en 95 estudios si realizásemos 100 estudios como el que hemos hecho. La reducción de los errores debidos al azar resulta en un aumento de la precisión del estudio. Esta reducción se puede obtener por dos medios, bien aumentando el tamaño de la muestra del estudio —en general, el aumento del número de casos y controles aumenta la precisión o bien mejorando la eficiencia en la obtención de la información recogida para cada individuo incluido en el estudio; esta eficiencia estará en relación con la cantidad de información recogida para cada individuo incluido en el estudio. Esta cantidad de información puede aumentarse mediante el empleo de cuestionarios y entrevistas estructuradas o, en algunos casos, mediante la inclusión en los estudios de las subpoblaciones que están en disposición de facilitar datos más elocuentes, excluyendo a subpoblaciones que sólo pueden ofrecer información de escasa calidad. No es posible, como es el caso, cuando se utiliza información recogida previamente.

En un estudio de casos y controles se ha tener en cuenta la validez interna y la externa. La validez interna se refiere al valor de las inferencias que se hacen y se refieren a los individuos que participan en el estudio; la validez externa es la validez de las inferencias realizadas según un proceso de extrapolación de los resultados del estudio a la población general, formada por individuos que en su gran mayoría no han participado en el estudio. Para discutir si un estudio tiene validez externa, ha de tener primero validez interna. Se dice que un estudio tiene validez interna cuando contiene pocos errores

sistemáticos, independientemente de que pueda tener errores debidos al azar. A los errores sistemáticos, no debidos al azar, se les denomina sesgos. Se define sesgo como aquel error que presenta una tendencia a producir resultados o conclusiones que difieran sistemáticamente de la realidad; se reconocen tres tipos de sesgos de importancia. Por un lado, el sesgo de selección se produce porque la relación entre la exposición al factor de riesgo y la enfermedad estudiada difiere entre los participantes en el estudio y los que teóricamente serían elegibles, pero no fueron incluidos; es decir, los individuos incluidos en el estudio no representan a la población de referencia. El sesgo de información se produce al recoger de distinta forma los datos sobre la enfermedad o sobre la exposición al factor de riesgo en uno y otro de los grupos de individuos que se comparan en el estudio. El sesgo debido a factores de confusión se refiere a aquellos factores de riesgo que lo son para la enfermedad pero que estarían también relacionados con la probabilidad de la exposición; el más importante de estos es siempre la edad: a más edad más probabilidad de desarrollar una enfermedad y de estar tratado por cualquier dolencia.

Los estudios de casos y controles en la evaluación de patologías producidas por medicamentos (caso, no caso) son claramente diferentes de los convencionales. Es importante considerar si la enfermedad concreta para la que se ha prescrito el fármaco puede estar relacionada con la patología que se investiga, con la reacción adversa. La exposición al fármaco en esta situación podría considerarse como un factor de confusión a la hora de evaluar la relación de causalidad. Por ello debemos prestar atención a la selección de los casos y de los controles, y a la definición de la exposición al fármaco de interés y a los posibles factores de confusión. En cuanto a la selección de casos, idealmente serían aquellos afectados por una patología bien definida y que pudiese ser diagnosticada con exactitud. El curso de la enfermedad objeto de estudio no debería influir sobre la

probabilidad de ser expuesto a los fármacos de interés. Los casos deben presentar una probabilidad razonable de haber sido producidos por los fármacos estudiados. No se debe incurrir en sesgos de selección. Para la selección de controles se escogen individuos que sean similares a los casos en todas las variables excepto en el hecho de presentar la enfermedad estudiada: no deben presentar la enfermedad, o la reacción, estudiada. Así, tanto los casos como los controles han de ser susceptibles de exposición a los fármacos de interés.

En la determinación de la exposición a los fármacos se recogerá información fiable sobre la duración e intensidad de la exposición y su relación temporal razonable con la aparición de la supuesta patología asociada. El control de los factores de confusión es determinante en este tipo de estudios.

3.2. Base de datos FEDRA. Selección de los casos de interés y estrategia de las búsquedas

Para el presente estudio, se identificaron todas las notificaciones espontáneas incluidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) en las que se asociara cualquier bifosfonato (etidronato, clodronato, tiludronato, alendronato, ibandronato, risedronato) a trastornos musculoesqueléticos; la búsqueda abarcó desde el inicio del programa, en 1983, hasta abril de 2017. Se han excluido de la búsqueda los bifosfonatos que se administran por vía intravenosa, pamidronato y zoledronato, ya que no son comparables ni en las dosis administradas, que son muy superiores a las de los otros

bifosfonatos, ni en las patologías que motivan su prescripción, cáncer y enfermedad de Paget; el resto de bifosfonatos se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis. Las notificaciones en las que se incluían reacciones de interés (casos) se han comparado con el resto de las notificaciones (no casos) en relación a la exposición a bifosfonatos de los pacientes.

Para realizar las búsquedas en FEDRA se ha utilizado el diccionario de términos de reacciones adversas MedDRA (<https://www.meddra.org>; MedDRA 2016); a través de esta herramienta se pueden identificar los términos preferentes que describen las reacciones de interés para llevar a cabo las búsquedas. Estas pueden hacerse por órganos y sistemas (*System Organ Class, SOC*), por grupos de términos de alto nivel (*High Level Group Term, HLGT*), por términos de alto nivel (*High Level Term, HLT*) y por términos preferentes (*Preferred Term, PT*). Por términos de bajo nivel (*Lowest Level Term, LLT*) no se pueden hacer búsquedas: se trata de los términos, médicos o vulgares, que utilizan los notificadores (profesionales sanitarios; pacientes).

En FEDRA toda la información se encuentra codificada, de modo que, tanto para introducir como para recuperar información de esta base de datos se utiliza el manual de codificación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Ministerio de Sanidad y Consumo
Subsecretaría de Sanidad
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

SINAEM
VERSION 2.2

CONTROL DE ACCESO

agencia española del medicamento

DNI

Contraseña

Aceptar

Seguridad
SSL (Secure Socket Layer)
SINAEM dispone de los más avanzados sistemas de seguridad, incorporando encriptación SSL de alto grado (128 bits), consiguiendo el intercambio de información cifrada, y requiriendo certificación para el acceso al sistema.

Web optimizada para:
Microsoft Internet Explorer
Resolución: 800*600

Para cualquier duda consulte con el Administrador del sistema:
administrador_sinaem@aged.es

En aplicación del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, se le informa de que sus datos personales serán incorporados y tratados en el fichero automatizado SINAEM mantenido bajo la responsabilidad de la Secretaría General de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La finalidad del fichero es el control sobre usuarios que accedan a los sistemas de información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En cualquier caso, podrá ejercitar sus derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición en los términos descritos en la L.O.P.D. 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, mediante notificación escrita dirigida al Secretario General de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Parque Empresarial LAS MERCEDES, Edificio 8, C/Campezo 1, 28022-Madrid.

Figura 9. Página web de la aplicación FEDRA.

Una vez dentro de la aplicación, se elige la opción “Notificaciones” “Consultas / Informes” y, en “Descripción” se escribe el nombre que queremos dar a la búsqueda. Se han definido los criterios de la búsqueda que queremos realizar: En primer lugar, son los datos generales, que se refiere al formato de comunicación, en este caso se ha seleccionado el tipo 1, notificación espontánea (tarjeta amarilla) y el tipo 8, notificación de doble origen por tarjeta amarilla e industria farmacéutica. En segundo lugar, es el fármaco o grupo de fármacos. En nuestro caso son todos los bifosfonatos, en forma de ácido y/o en forma de sal (excluyendo los intravenosos pamidronato y zoledronato): ácido etidróico, etidronato disodio, ácido clodróico, clodronato disodio anhidro, clodronato disodio tetrahidrato, ácido tiludróico, tiludronato disodio, tiludronato sodio, ácido alendronato, alendronato sodio monohidrato, alendronato potasico, alendronato sodio trihidrato, alendronato sodio, ácido ibandróico, ácido ibandróico sodio monohidrato, ácido risedróico, risedronato sodio, risedronato sodio

hemipentahidrato. En tercer lugar, la reacción. Las reacciones están codificadas según el diccionario de términos de reacciones adversas MedDRA, como ya hemos visto. Se hace una estimación general para relacionar bifosfonatos y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC). Por último, seleccionamos el tipo de notificación: espontánea. Cuando se han introducido todos los criterios para hacer las búsquedas, se genera la consulta. FEDRA emite tres tipos de informes que contienen información de las sospechas de reacciones adversas: listado masivo (Word), listado detalle (Word) y listado completo (Excel).

Una vez seleccionados los PT correspondientes (artritis, artralgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor óseo, espasmos musculares, mialgia, parestesia, pérdida de fuerza muscular y rigidez musculoesquelética), se realizaron nuevas búsquedas para el cálculo del número de casos totales de cada uno de ellos con el objetivo de realizar el estudio de desproporcionalidad.

3.3. Base de datos VigiBase. Selección de los casos de interés y estrategia de las búsquedas

Para este estudio, se emplearon los datos de sospechas de RAM de la base de datos de la OMS, VigiBase (*WHO Global Individual Case Safety Report Database*) (<https://www.who-umc.org>). Esta base de datos es accesible con permiso y contiene información sobre reacciones adversas en todo el mundo desde 1968; contiene los datos de sospechas de reacciones adversas de alrededor de 130 países. Los casos de interés para el análisis llevado a cabo en esta base de datos

fueron definidos como las notificaciones de síndrome del túnel carpiano (*carpal tunnel syndrome*); los no casos se definieron como el resto de las notificaciones que no sean de síndrome del túnel carpiano. Se considera exposición a la consignación de un bifosfonato en la notificación, se considere o no sospechoso de ocasionar la reacción adversa. La asociación entre el síndrome del túnel carpiano y los bifosfonatos se estima mediante el denominado Componente de Información (*Information Component, IC*) (Ahmed y cols., 2009). Si el IC es mayor que 0 se considera que existe asociación entre el fármaco estudiado y la RAM notificada; la significación estadística vendrá dada por el valor del límite inferior, $IC_{0.25}$.

3.4. Análisis estadístico

Se ha llevado a cabo una estadística descriptiva de las variables que caracterizan a los pacientes de las series de interés (edad, sexo, etcétera); los resultados se expresan como porcentajes, medias y medianas. A través de los análisis de desproporcionalidad comentados, se hallaron estimadores (ROR; IC) que se presentan con sus intervalos de confianza ($IC_{95\%}$; $IC_{0.25}$).

El análisis de la variable periodo de exposición hasta la reacción adversa se hizo ajustando una curva de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, aplicando test de comparación de curvas de supervivencia: Ig rango (Mantel-Cox), Breslow, Tarone.

Para conocer los factores que pudieran determinar de forma conjunta la condición de grave de una reacción, se aplicó un análisis de regresión logística. La gravedad fue por tanto la variable dependiente; la edad,

el sexo, el número de medicamentos y el periodo de exposición fueron las variables independientes. Los datos de estas variables y el desenlace se han obtenido a partir de notificaciones de las reacciones adversas de tipo musculoesquelético a los bifosfonatos, obtenidas de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia. Se elaboró una base de datos específica para el estudio.

Conviene señalar que la gravedad es un juicio de valor que hacen los técnicos de los centros de farmacovigilancia sobre el caso notificado basado en criterios convencionales establecidos previamente; así, se considera grave, en términos generales, la reacción que pone en peligro la vida del enfermo.

IV.Resultados

Se presentan en primer lugar los resultados de las búsquedas y los análisis llevados a cabo en la base de datos FEDRA —resultado de la búsqueda, series de casos, análisis de desproporcionalidad y análisis de supervivencia y de regresión logística para conocer las características y los factores de riesgo de las reacciones adversas— graves. A continuación, en un segundo lugar, se presentan los resultados de la búsqueda y el análisis llevados a cabo en VigiBase.

4.1. Búsquedas y análisis en la base de datos FEDRA

En las búsquedas llevadas a cabo en la base de datos FEDRA, se identificaron 18.273 notificaciones (registros) de trastornos

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo; el total de notificaciones contenidas en ese momento en la base de datos era de 237.077 (10 de abril, 2017); las notificaciones de estos trastornos musculoesqueléticos representaban el 7,71% del total. De un total de 2959 notificaciones de reacciones adversas a bifosfonatos identificadas, 992 notificaciones correspondían a reacciones musculoesqueléticas; estas reacciones representaron para este grupo de fármacos el 33,53% del total.

Las Tablas 2 a 11 recogen las series de casos de las reacciones de interés. En primer lugar, en la Tabla 2, se presenta la serie de casos de artritis asociada a bifosfonatos. Se identificaron 26 casos en total y todos correspondientes a mujeres; de ellos, 10 fueron considerados como graves. La edad de las pacientes oscilaba entre los 53 y 80 años. El tiempo de latencia oscilaba entre 1 día y 1415 días; en 11 de los 15 casos en que había información la latencia fue inferior a 11 días. En cinco casos la reexposición fue positiva. Diecinueve de los 23 casos en que había información se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación. En 6 de los 10 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban otra medicación (60%); de los 16 casos no graves, solo en 7 se daban estas circunstancias (43,75%).

Tabla 2. Serie de casos de artritis y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
68	-	No	No recuperado	Calcio, estradiol
62	9	Sí	Recuperado	
59	7	No	Recuperado	
80	10	No	Recuperado	
62	6	Sí	No recuperado	Lovastatina, levotiroxina, calcio, colecalciferol, hidroclorotiazida; trastornos del metabolismo, hipertensión
53	-	No	-	
59	-	No	Recuperado	Furosemida, triamtereno, almagato, dimeticona, calcio, colecalciferol; hernia diafragmática, hipertensión
60	-	Sí	No recuperado	Paracetamol, etanercept, isoniazida, pirodoxona, duloxetina, lorazepam; ansiedad, depresión, artritis reumatoide, TB
<i>Risedronato</i>				
62	1415	No	Recuperado	Budesonida, lansoprazol, salbutamol, furosemida, enalapril, lorazepam, fexofenadina
80	3	Sí	Recuperado	Reexposición positiva; osteítis deformante
67	93	No	Recuperado	Reexposición positiva
87	4	No	Recuperado	
60	5	No	Recuperado	Acenocumarol, glimepirida, ezetimiba; diabetes, hiperlipemia
58	-	No		Reexposición positiva; calcio, colecalciferol, metocarbamol
69	-	Sí	En recuperación	Clebopirida, simeticona, torasemida, alprazolam, calcio, colecalciferol, fluoxetina, dexketoprofeno
61	3	Sí	Recuperado	Reexposición positiva; simvastatina, aspirina, calcio, colecalciferol
57	-	No	Recuperado	
78	1	Sí	Recuperado	Atorvastatina, bisoprolol, metformina, bromazepam, diosmina; diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión, insomnio
61	3	No	Recuperado	Lansoprazol, enalapril, vitamina D, calcio, calcifediol, lorazepam
65	73	No	Recuperado	Otros trastornos óseos
68	-	No	Recuperado	
<i>Ibandronato</i>				
-	-	Sí	Recuperado	
59	-	No	-	
63	3	No	Recuperado	Reexposición positiva
61	81	Sí	Recuperado	
57	-	Sí	Recuperado	

La Tabla 3 recoge la serie de los 50 casos de artralgia considerados como graves; conviene señalar que las notificaciones contienen varias reacciones y que la gravedad se refiere al caso tomado en su conjunto y no a una reacción en particular. Todos corresponden a mujeres con excepción de uno. La edad de los casos oscila entre los 29 y 81 años. El tiempo de latencia va desde 1 a 1154 días. En tres casos la reexposición fue positiva y en otro hubo una reacción previa similar. En 16 de los casos no había recuperación de la reacción en el momento de la notificación. En 26 de los 50 casos los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (52%). De los 41 casos en que había información, en 11 no se había producido la recuperación en el momento de la notificación.

Tabla 3. Serie de casos graves de artralgia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>			
58	1	Recuperado	
73	-	-	Rasagilina, ropinirol, colecalciferol, calcio, levodopa, carbidopa; alteración de la marcha
60	30	-	
51	-	Recuperado	
-	90	Recuperado	
69	-	Recuperado	Colecalciferol
70	-	Recuperado	Levotiroxina, candesartan, zolpidem, condroitina
54	-	No recuperado	
52	-	Recuperado	Infliximab, azatioprina, mesazalina, metronidazol, calcio; enfermedad de Crohn
79	-	-	Hidroclotiazida, enalapril, metformina; hipertensión, diabetes mellitus tipo 2
65	-	Recuperado	Reexposición positiva
-	-	Recuperado	Calcio, colecalciferol
-	Días	-	
64	4	-	Reacción previa similar o reactividad cruzada.
75	1004	No recuperado	Sitagliptina, metformina, xipamida, simvastatina, omeprazol, clorazepato, tramadol, paracetamol, metamizol, colecalciferol, calcio; diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia, dispepsia, ansiedad, osteoartritis
50	-	Recuperado	Latanoprost, valsartan, omeprazol, simvastatina, halazepam
62	años	No recuperado	Colecalciferol, calcio
65	-	No recuperado	Etanercept, metilprednisolona, paracetamol, leflunomida, amilorida, hidroclorotiazida, citalopram, lansoprazol, calcio; artritis reumatoide
62	-	Recuperado	Etanercept, metotrexato, omeprazol, naproxeno, paracetamol, atorvastatina, fólico ácido, levotiroxina, colecalciferol, ácido omega 3, prednisona; artritis reumatoide, dolor, colesterol elevado en sangre, trastorno de tiroides, calcio en sangre disminuido, triglicéridos elevados en sangre

Risedronato

80	3	Recuperado	Reexposición positiva; Osteitis deformante
54	-	En recuperación	Calcio, colecalciferol
68	2	No recuperado	
54	5	Recuperado	
46	-	Recuperado	Calcio, ergocalciferol
70	-	Recuperado	
60	35	-	Rosuvastatina
79	1154	Recuperado	Ciprofloxacino, levotiroxina, formoterol, budesonida, salbutamol; cistitis, hipotiroidismo, asma
78	1	Recuperado	Atorvastatina, bisoprolol, metformina, bromazepam, diosmina; Hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes mellitus, insomnio, enfermedad venosa periférica
81	3	No recuperado	Dexketoprofeno, lorazepam, omeprazol; Osteoartritis, insomnio, enfermedad por reflujo gastroesofágico
65	-	-	
78	365	Recuperado	Paracetamol, fluticasona, salmeterol, amlodipino, calcio, colecalciferol, almagato
-	-	-	Denosumab, calcio, ergocalciferol, calcio, calciotriol, levotiroxina, omeprazol, atenolol, lorazepam, paracetamol

Ibandronato

52	-	Recuperado	
59	-	Recuperado	
77	-	Recuperado	Reexposición positiva
57	3	En recuperación	
72	-	Recuperado	
-	-	Recuperado	
62	-	Recuperado	
62	2	En recuperación	
45	1	Recuperado	Colecalciferol
29	-	No recuperado	Osteonecrosis
68	3	En recuperación	Metformina, calcio, vitamina D
80	-	No recuperado	
79	147	No recuperado	Osteopenia
57	-	Recuperado	
69	365	No recuperado	Lansoprazol, calcio, condroitina
80	3	No recuperado	
63a	-	-	Adalimumab, fenitoina, primidona, acetilsalicílico ácido, rosuvastatina, pentoxifilina; psoriasis, epilepsia, dislipemia, artropatía
57	-	En recuperación	

^a caso correspondiente a hombre

En la Tabla 4 se muestran los 21 casos de dolor en una extremidad. Todos corresponden a mujeres excepto 2; de los 21 casos, 5 son graves. La edad de los casos oscila entre los 16 y 84 años. El tiempo de latencia va desde 2 a 2038 días. En un caso la reexposición fue positiva. Cinco casos, de los 15 en que había información, no se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación. En los 5 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (100%).

Tabla 4. Serie de casos dolor en una extremidad y bifosfonatos. Base de datos del SEFVH-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
-	156	No	Recuperado	Eprosartán, ibuprofeno, calcio; hipertensión esencial
79	meses	No	Recuperado	Rivastigmina, lactulosa, calcio, colecalciferol; demencia de tipo Alzheimer, estreñimiento
84	2	No	Recuperado	Amilorida, hidroclorotiazida, clometiazol, tietilperazina, paracetamol, ibuprofeno, calcio, colecalciferol, lorazepam, almagato
16 ^a	-	No	Recuperado	
67	-	No	En recuperación	Montelukast, virus gripe A H1N1 inactivado, budesonida, complejo Ospina-hidroxiapatita, paracetamol, ibuprofeno; asma, dolor de espalda
61	-	No	-	Lenalidomida, dexametasona, enoxaparina; mieloma de células plasmáticas
51 ^a	-	Sí	-	Rivaroxaban, calcio, colecalciferol; profilaxis de la trombosis
72	-	Sí	-	Etanercept, metotrexato, deflazacort, colecalciferol, calcio, calcifediol, fólico ácido; artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, alteración ósea
74	-	No	No recuperado	Atorvastatina, enalapril, tiroxina, bisoprolol, paracetamol, bromazepam, amitriptilina, lormetazepam, colecalciferol; hipercolesterolemia, hipotiroidismo, palpitaciones, osteoartritis, ansiedad, nerviosismo, insomnio
64	2	Sí	Recuperado	Colecalciferol, lansoprazol, atorvastatina, betahistina, escitalopram
65	-	Sí	-	Etanercept, metilprednisolona, paracetamol, leflunomida, amilorida, hidroclorotiazida, citalopram, lansoprazol, calcio; artritis reumatoide
<i>Risedronato</i>				
68	3	No	Recuperado	Plantago ovata, diazepam; estreñimiento, ansiedad
-	-	No	Recuperado	
-	-	No	Recuperado	
65	-	No	Recuperado	
50	-	No	No recuperado	
66	-	No	No recuperado	Ranolazina, olmersartán, amlodipino, hidroclorotiazida, paracetamol, tramadol, ivabradina, acenocumarol, cafeína, nitroglicerina, tolterodina, levotiroxina
74	-	Sí	-	Etanercept, deflazacort, metotrexato, folinato calcio, diltiazem, acetilsalicílico ácido, omeprazol, hidroclorotiazida, simvastatina, telmisartán, clonixino, calcio; artritis reumatoide, arritmia, profilaxis contra la gastritis, contusión, hipercolesterolemia, hipertensión, dolor
<i>Ibandronato</i>				
82	-	No	En recuperación	
66	-	No	Recuperado	Reexposición positiva
69	2038	No	-	

^a casos correspondientes a hombres

En la tabla 5 se describen los casos de dolor musculoesquelético. Son 31 casos en total y todos corresponden a mujeres; de ellos, 7 son graves. La edad de los casos oscila entre los 46 y 97 años. El tiempo de latencia va desde 2 a 431 días. En dos casos la reexposición fue positiva. Ocho de los 31 casos no se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación. En 6 de los 7 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (85,71%); en los restantes 24 casos, solo en 13 (54,17%).

Tabla 5. Serie de casos dolor musculoesquelético y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
72	-	No	Recuperado	Colecalciferol
55	2	No	Recuperado	Colecalciferol, ranitidina, esomeprazol, levotiroxina, simvastatina
72	-	No	Recuperado	Colecalciferol, fenofibrato
55	6	No	Recuperado	Colecalciferol
80	-	No	En recuperación	Colecalciferol
59	8	Sí	No recuperado	Losartán, calcio, colecalciferol, paracetamol, glucosamina; hipertensión, osteoartritis
54	2	Sí	Recuperado	Paracetamol, simvastatina, calcio, colecalciferol, bilastina, metilprednisolona; dolor, dislipemia, urticaria
54	-	Sí	Recuperado	Colecalciferol, calcio, letrozol; cáncer de mama
57	-	No	Recuperado	Colecalciferol, calcio, simvastatina; dislipemia
61	-	Sí	-	Adalimumab, azatioprina, metamizol, tizanidina, deflazacort, naproxeno, pantoprazol, colecalciferol; artritis reumatoide, dolor, trastorno gástrico
81	24	No	Recuperado	
54	-	No	No recuperado	Colecalciferol, calcio
<i>Risedronato</i>				
66	431	No	En recuperación	Citalopram, omeprazol, zolpidem
61	-	Sí	-	
54	-	Sí	En recuperación	Calcio, colecalciferol
69	2	No	En recuperación	
53	-	No	Recuperado	Colecalciferol
78	-	No	Recuperado	Reexposición positiva
69	-	No	-	
78	-	No	-	
72	-	No	Recuperado	
52	54	No	Recuperado	Fólico ácido, lorazepam, calcio, colecalciferol, paracetamol, naproxeno, diclofenaco, cinitaprida, omeprazol; artralgia, dolor de espalda, disfagia
<i>Ibandronato</i>				
70	-	No	Recuperado	Sulodexina, simeticona, paracetamol, omeprazol, betahistina, diosmina, hesperidina, alopurinol
67	-	No	No recuperado	Rosuvastatina; hipercolesterolemia
50	2	No	-	
97	2	No	Recuperado	
46	-	No	-	
73	2	No	Recuperado	Reexposición positiva; pravastatina, levotiroxina, omeprazol; hiperlipemia, hipotiroidismo, profilaxis contra la gastritis
66	2	No	-	
-	-	No	-	
63	-	Sí	No recuperado	Ibuprofeno; terapia antiinflamatoria

En la tabla 6 se describen los casos graves de dolor óseo asociado a bifosfonatos. Son 26 casos graves en total y todos corresponden a mujeres, excepto 1. La edad de los casos oscila entre los 44 y 84 años. El tiempo de latencia va desde 1 a 3930 días; de los 22 de los casos en que había información, en 14 fue superior a 569 días, y en 12, superior a 1079 días. En 1 caso la reexposición fue positiva. Sólo 5 casos se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación. En 21 de los 26 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (80,77%).

Tabla 6. Serie de casos graves de dolor óseo y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>			
55	2	Recuperado	Colecalciferol
56	2	Recuperado	Reexposición positiva; colecalciferol
80	meses	No recuperado	Lidocaína, cianocobalamina, tiamina, dexametasona, amlodipino, enalapril, calcio; dolor de espalda
81	3660	-	
68	3240	-	
74 ^a	1170	-	Amlodipino; hipertensión
62	3060	-	Calcio, metotrexato, corticoide; artritis reumatoide
69	1080	-	Calcio, corticoide
82	1860	-	Corticoide
67	1440	-	Calcio
66	3930	-	Calcio, metotrexato, corticoide; artritis reumatoide
82	2040	-	Calcio, corticoide
69	750	-	Amlodipino
68	2880	-	Calcio
76	570	-	Calcio
77	2850	-	Calcio
64	3780	-	Calcio
<i>Risedronato</i>			
54	-	En recuperación	Calcio, colecalciferol
68	2	No recuperado	
61	30	Recuperado	Calcio, colecalciferol
76	11	No recuperado	Amilorida, ranitidina, calcio, colecalciferol, alprazolam; osteítis deformante, hipertensión esencial, gastritis, depresión
60	11	Recuperado	Amilorida, hidroclorotiazida, calcio, vitamina D; edema
69	-	En recuperación	Cleboprida, simeticona, torasemida, alprazolam, calcio, colecalciferol, fluoxetina, dexketoprofeno
84	-	Recuperado	
53	3	No recuperado	
44	1	No recuperado	Calcio

^a caso correspondiente a hombre

La tabla 7 recoge los casos de espasmos musculares (calambres). Son 17 casos en total y todos corresponden a mujeres; de ellos, 5 son graves. La edad de los casos oscila entre los 54 y 84 años. El tiempo de latencia va desde 3 a 4380 días. En un caso la reexposición fue positiva; la paciente tenía 84 años. Todos los casos se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación excepto 2. En 3 de los 5 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (60%); en los restantes 12 casos, en 10 (83,33%).

Tabla 7. Serie de casos de espasmos musculares y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
71	-	Sí	Recuperado	Omeprazol, trimetazidina, simvastatina, calcio, almagato
64	-	No	Recuperado	Colecalciferol, calcio, buprenorfina, tramadol, paracetamol, duloxetina, naproxeno, esomeprazol, condroitina
54	-	No	Recuperado	Ivradina, calcio, alprazolam; isquemia de miocardio
73	meses	No	Recuperado	Pregabalina, metamizol, paracetamol, calcio, colecalciferol, pentoxifilina; dolor de espalda, alteración ósea
63	4380	No	Recuperado	Dabigatran, flecainida, levotiroxina, hierro, amilasa, lipasa, proteasa; terapia con anticoagulantes, arritmia, insuficiencia pancreática
66	3	No	Recuperado	Calcio
66	2190	No	Recuperado	Simvastatina, fesoterodina, calcio, colecalciferol
61	-	Sí	-	Adalimumab, azatioprina, metamizol, tizanidina, deflazacort, naproxeno, pantoprazol, colecalciferol; artritis reumatoide, dolor, trastorno gástrico
56	-	Sí	Recuperado	Etanercept, bazedoxifeno, raloxifeno, metotrexato, colecalciferol, calcio; artropatía psoriásica, calcio en sangre
58	894	Sí	-	
<i>Risedronato</i>				
59	-	No	-	
58	-	No	Recuperado	Indapamida; hipertensión
62	36	No	No recuperado	Calcio, colecalciferol
<i>Ibandronato</i>				
62	-	No	Recuperado	Propranolol, omeprazol, naproxeno, enalapril; osteopenia, hipertensión, dolor de espalda
63	4	No	-	
84	7	Sí	Recuperado	Reexposición positiva
<i>Etidronato</i>				
71	-	No	No recuperado	Fenofibrato, calcio, glipizida, losartán, formoterol; hiperlipemia, diabetes mellitus, hipertensión

La tabla 8 corresponde los casos graves de mialgia asociados a bifosfonatos. Son 39 casos graves en total y todos corresponden a mujeres, excepto uno. La edad de los casos oscila entre los 45 y 80 años. El tiempo de latencia va desde 1 a 1004 días. En dos casos la reexposición fue positiva. En 22 de los 39 casos los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (56,41%); en 5, los pacientes tomaban una estatina.

Tabla 8. Serie de casos graves de mialgia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>			
71	-	Recuperado	Omeprazol, trimetazidina, simvastatina, calcio, almagato
74	98	En recuperación	Interferón alfa-2B, lorazepam, alprazolam, amitriptilina, enalapril, colecalciferol, ranitidina
73	-	-	Rasagilina, ropinirol, colecalciferol, calcio, levodopa, carbidopa; alteración de la marcha
51	-	No recuperado	
46	-	Recuperado	Corticoide; asma
54	-	No recuperado	
54	-	Recuperado	Colecalciferol, esomeprazol; esofagitis
54	-	Recuperado	Letrozol, colecalciferol, calcio; cáncer de mama
75	1004	No recuperado	Sitagliptina, metformina, xipamida, simvastatina, omeprazol, clorazepato, tramadol, paracetamol, metamizol, colecalciferol, calcio; diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia, dispepsia, ansiedad, osteoartritis
50	-	Recuperado	Latanoprost, valsartan, omeprazol, simvastatina, halazepam
62	Años	No recuperado	Colecalciferol, calcio
64	2	Recuperado	Colecalciferol, lansoprazol, atorvastatina, betahistina, escitalopram
65	365	No recuperado	Pantoprazol
<i>Risedronato</i>			
59	-	-	Ibuprofeno, raloxifeno; alteración ósea
55	9	Recuperado	
61	30	Recuperado	Calcio, colecalciferol
46	-	Recuperado	Calcio, ergocalciferol
59	267	Recuperado	Bupropión, calcio, colecalciferol; abuso de tabaco
-	365	-	
70	-	Recuperado	
53	3	No recuperado	
-	-	-	Denosumab, alprazolam
-	-	Recuperado	
65	-	-	
78	365	Recuperado	Paracetamol, fluticasona, salmeterol, amlodipino, calcio, colecalciferol, almagato

Ibandronato

78	-	Recuperado	Reexposición positiva
77	-	Recuperado	Reexposición positiva
57	3	En recuperación	
60	-	Recuperado	
58	1	Recuperado	
45	1	Recuperado	Bromazepam, omeprazol; menopausia prematura, dispepsia
-	-	En recuperación	Colecalciferol, calcio
57	-	Recuperado	
80	3	No recuperado	Hiperparatiroidismo primario
67	3	En recuperación	Calcio, colesteciferol, diacereina
58	-	Recuperado	
56	-	Recuperado	
63 ^a	-	-	Adalimumab, fenitoina, primidona, acetilsalicílico ácido, rosuvastatina, pentoxifilina; psoriasis, epilepsia, displipemia, artropatía
57	-	En recuperación	

^a caso correspondiente a hombre

La Tabla 9 presenta los casos de parestesia asociados a bifosfonatos. Son 18 casos en total y todos corresponden a mujeres; de ellos, 8 son graves. La edad de los casos oscila entre los 53 y 86 años. El tiempo de latencia va desde 3 a 810 días. En ningún caso hubo reexposición positiva. Todos los casos, en los que había datos, se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación excepto 3. En 6 de los 8 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (75%); en los restantes 10 casos, en 8 de ellos (80%).

Tabla 9. Serie de casos de parestesia y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
55	13	No	Recuperado	Colecalciferol, lorazepam, budesonida, formoterol, montelukast, salbutamol
86	145	No	Recuperado	Etoricoxib, calcio, colecalciferol, enalapril, triflusal, bromazepam, omeprazol; periartritis
79	Meses	No	Recuperado	Rivastigmina, lactulosa, calcio, colecalciferol; demencia de tipo Alzheimer, estreñimiento
66	108	No	-	Colecalciferol, calcio
64	390	No	No recuperado	Pilocarpina, dexketoprofeno, omeprazol; trastorno de las glándulas sebáceas, alteración ósea
67	-	No	En recuperación	Montelukast, virus gripe A H1N1 inactivado, budesonida, complejo oseína-hidroxiapatita, paracetamol, ibuprofeno; asma, dolor de espalda
-	90	Sí	Recuperado	Amlodipino
69	750	Sí	-	Lenalidomida, dexametasona, enoxaparina; mieloma de células plasmáticas
61	-	No	-	Adalimumab, azatioprina, metamizol, tizanidina, deflazacort, naproxeno, pantoprazol, colecalciferol; artritis reumatoide, dolor, trastorno gástrico
61	-	Sí	-	Etanercept, metotrexato, deflazacort, colecalciferol, calcio, calcifediol, fólico ácido; artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, alteración ósea
72	-	Sí	-	
<i>Riisedronato</i>				
-	-	Sí	-	Denosumab, calcio, ergocalciferol, calcio, calcitriol, levotiroxina, omeprazol, atenolol, lorazepam, paracetamol
<i>Ibandronato</i>				
63	-	No	-	-
60	-	Sí	Recuperado	-
53	810	Sí	-	Calcio, corticoide
63	4	No	-	-
56	3	Sí	No recuperado	Levotiroxina, losartán, hidroclorotiazida, calcio, colecalciferol; hipotiroidismo, hipertensión esencial
62	32	No	Recuperado	Carvedilol, colecalciferol, calcio; hipertensión

La tabla 10 presenta los casos de pérdida de fuerza muscular asociados a bifosfonatos. Son 24 casos en total y todos corresponden a mujeres, excepto uno; de ellos, 10 son graves. La edad de los casos oscila entre los 51 y 90 años. De los 9 casos en que hay información, el tiempo de latencia va desde 2 a 145 días; en 7 este tiempo fue menor de 31 días. En ningún caso hubo reexposición positiva. Todos los casos se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación excepto 8. En los 10 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (100%); en los restantes 14 casos, en 11 (78,57%). Tres pacientes tomaban alguna benzodiazepina.

Tabla 10. Serie de casos de pérdida de fuerza muscular y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
62	Meses	No	No recuperado	Fluvastatina, plantago ovata; hiperlipemia de tipo IIA
86	145	No	Recuperado	Etoricoxib, calcio, colecalciferol, enalapril, triflusal, bromazepam, omeprazol; periartritis
64	-	No	-	Doxiciclina, ketazolam, calcio, vitamina D; fiebre transmitida por garrapatas
75	4	No	Recuperado	Osteítis deformante
73 ^a	-	Sí	Recuperado	Tracrolimus, micofenolato, prednisona, enalapril, furosemida, atorvastatina, alopurinol; trasplante de corazón
67	-	No	En recuperación	Monteloukast, virus gripe A H1N1 inactivado, budesonida, complejo oseína-hidroxiapatita, paracetamol, ibuprofeno; asma, dolor de espalda
51	3	No	Recuperado	
87	-	Sí	Recuperado	Ertapenem, acenocumarol, colecalciferol, alprazolam, ferroglicina, metoxi-poli(etilenglicol)-epoxetina beta, prednisona, paroxetina, furosemida, amioradona, atorvastatina, calcio, carvedilol; infección del tracto urinario, fibrilación auricular, cardiomiopatía, trastorno del sueño, enfermedad renal crónica
53	-	Sí	-	Roflumilast, indacaterol, alfa-1-antitripsina, pravastatina, tiopropio, calcio, colecalciferol; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, déficit de alfa-1-anti-tripsina, hipercolesterolemia, osteopenia
54	-	Sí	Recuperado	Colecalciferol, esomeprazol; esofagitis
80	19	No	Recuperado	Telmisartán, vitamina D, calcio, torasemida
65	-	No	Recuperado	Micofenolato, ciclosporina, calcio, colecalciferol, folinato; alteración ósea, trasplante de órganos
90	-	Sí	Mortal (desenlace global)	Acenocumarol, bisoprolol, furosemida, escitalopram, omeprazol, alopurinol, ipratropio, espironolactona, lisinopril, hierro; fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, esofagitis, hiperuricemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, déficit de hierro
<i>Risedronato</i>				
74	5	No	Recuperado	
-	-	Sí	Recuperado	Calcio
74	-	No	Recuperado	
58	-	No	Recuperado	Indapamida, alendronato; hipertensión
83	-	Sí	En recuperación	Virus gripe A H3N2 inactivado, virus gripe A H1N1 inactivado, virus gripe B inactivado, virus gripe B inactivado, levotiroxina sódica, simvastatina; hipertiroidismo; reexposición positiva a las vacunas
<i>Ibandronato</i>				
55	2	No	Recuperado	Fractura de la columna vertebral
55	30	No	Recuperado	Simvastatina, calcio; hipercolesterolemia
65	-	Sí	No recuperado	Antígeno hepatitis A, antígeno superficie hepatitis B, tiroxina, calcio, diosmina; hipotiroidismo, enfermedad venosa periférica
67	-	No	En recuperación	Moxifloxacino, calcifediol, lorazepam, lidocaína, vitamina D, calcio, omeprazol, paracetamol, metamizol, ibuprofeno
80	3	Sí	No recuperado	Hiperparatiroidismo primario

^a caso correspondiente a hombre

La tabla 11 presenta los casos de rigidez musculoesquelética asociada a bifosfonatos. Son 12 casos en total y todos corresponden a mujeres, excepto uno; de ellos, 9 son graves. La edad de los casos oscila entre los 46 y 81 años. El tiempo de latencia va desde 2 a 365 días. En ningún caso hubo reexposición positiva. Todos los casos, en los que había datos, se habían recuperado de la reacción en el momento de la notificación excepto 3. En 6 de los 9 casos graves los pacientes tenían otros diagnósticos o tomaban medicación concomitante (66,67%); en los restantes 3 casos, sólo en 1 (33,33%).

Tabla 11. Serie de casos de rigidez musculoesquelética y bifosfonatos. Base de datos del SEFV-H

Edad	Latencia	Gravedad	Desenlace	Otros fármacos, otras enfermedades y comentarios
<i>Alendronato</i>				
61	-	Sí	-	Adalimumab, azatioprina, metamizol, tizanidina, deflazacort, naproxeno, pantoprazol, colecalciferol; artritis reumatoide, dolor, trastorno gástrico
69	-	No	Recuperado	
<i>Risedronato</i>				
81 ^a	-	Sí	-	Adalimumab, imidapril, sulfasalazina, tramadol, paracetamol, colecalciferol, calcio, acetilsalicílico ácido, fólico ácido; psoriasis, hipertensión, espondiloartropatía, cardiomiopatía isquémica
-	-	Sí	-	Denosumab, alprazolam
81	3	Sí	No recuperado	Dexketoprofeno, lorazepam, omeprazol; osteoartritis, insomnio, enfermedad por reflujo gastroesofágico
<i>Ibandronato</i>				
59	-	Sí	Recuperado	
46	3	No	Recuperado	Glucosamina, calcio, colecalciferol
67	-	Sí	No recuperado	Colecalciferol, calcio, levodopa, carbidopa, entacapona, amantadina, omeprazol, amitriptilina; enfermedad de Parkinson, profilaxis contra la gastritis
54	6	No	Recuperado	
52	2	Sí	Recuperado	
57	-	Sí	Recuperado	
69	365	Sí	No recuperado	Lansoprazol, calcio, condroitina

^a caso correspondiente a hombre

4.1.1. Análisis de desproporcionalidad en la base de datos FEDRA

En la Tabla 12 se presenta la distribución de las reacciones musculoesqueléticas consideradas en tres bifosfonatos de uso común; se utilizan los datos de las series que se presentan. La reacción más frecuente para los tres sería la artralgia. No parecen existir patrones distintos de reacciones adversas de este tipo en estos bifosfonatos. La proporción de casos de rigidez musculoesquelética parece ser mayor con el ácido ibandronico

Tabla 12. Distribución porcentual de los casos de las distintas reacciones adversas para cada bifosfonato considerado

Reacción	Alendronato ^a Número (%)	Risedronato ^b Número (%)	Ibandronato ^c Número (%)
Artritis	8 (6,84)	13 (17,10)	5 (7,14)
Artralgia grave	19 (16,24)	13 (17,10)	18 (25,71)
Dolor en una extremidad	11 (9,40)	7 (9,21)	3 (4,29)
Dolor musculoesquelético	12 (10,26)	10 (13,16)	9 (12,86)
Dolor óseo grave	17 (14,53)	9 (11,84)	-
Espasmo muscular	10 (8,55)	3 (3,95)	3 (4,29)
Mialgia grave	13 (11,11)	12 (15,79)	14 (20,00)
Parestesia	11 (9,40)	1 (1,32)	6 (8,57)
Pérdida de fuerza	14 (11,97)	5 (6,58)	5 (7,14)
Rigidez musculoesquelética	2 (1,71)	3 (3,95)	7 (10,00)
Total	117 (100)	76 (100)	70 (100)

^a 70 mg/semana/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia; 10mg/día/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.

^b 75 mg/día, 2 días consecutivos al mes/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia; 35mg/semana/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia y osteoporosis en varones con alto riesgo de fractura; 5mg/día/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia y osteoporosis inducida por corticoides; 30mg/día/oral, para la enfermedad de Paget.

^c 150 mg/mes/oral, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia y la prevención de acontecimientos óseos patológicos del cáncer de mama y metástasis óseas; 50 mg/día/oral, para la prevención de acontecimientos óseos patológicos del cáncer de mama y metástasis óseas; 2,3,6 mg/3-4 semanas/iv, para la prevención de acontecimientos óseos patológicos del cáncer de mama y metástasis óseas y tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor, con o sin metástasis óseas.

En la Tabla 13 se presentan los resultados del análisis de desproporcionalidad para los casos obtenidos en la base de datos FEDRA. Se analizaron los 992 casos de reacciones musculoesqueléticas tomados de forma conjunta y los casos de diez reacciones adversas musculoesqueléticas frecuentes tomados de forma individual (n=605); el total de notificaciones para los bifosfonatos fue de 2959. Para todas las reacciones analizadas se encontraron valores de la ROR superiores a la unidad excepto para las parestesias; para los espasmos musculares, el valor del estimador no fue estadísticamente significativo. Para los distintos análisis llevados a cabo, los valores de referencia en la base de datos FEDRA fueron 18.273 casos en los que se notificaba alguna reacción musculoesquelética de un total de 237.077 notificaciones.

Tabla 13. Bifosfonatos y trastornos musculoesqueléticos. Análisis de desproporcionalidad en la base de datos del SEFV-H

	Número de casos bifosfonatos /totales (%)	ROR (IC95%)
Trastornos musculoesqueléticos	992/18.273 (5,43)	6,33 (5,85 - 6,84)
<i>Artritis</i>	26/440 (5,91)	5,00 (3,36 - 7,45)
<i>Artralgia</i>	164/2065 (7,94)	7,17 (6,09 - 8,44)
<i>Dolor en una extremidad</i>	23/840 (2,74)	2,24 (1,48 - 3,39)
<i>Dolor musculoesquelético</i>	31/281 (11,03)	9,90 (6,81 - 14,41)
<i>Dolor óseo</i>	99/414 (23,91)	25,69 (20,43 - 32,30)
<i>Espasmos musculares</i>	17/982 (1,73)	1,40 (0,86 - 2,26)
<i>Mialgia</i>	189/4382 (4,31)	3,74 (3,22 - 4,35)
<i>Parestesia</i>	20/2683 (0,75)	0,59 (0,38 - 0,92)
<i>Pérdida de fuerza muscular</i>	24/1021 (2,35)	1,91 (1,27 - 2,87)
<i>Rigidez musculoesquelética</i>	12/196 (6,12)	5,18 (2,88 - 9,29)

4.1.2. Factores de riesgo de la gravedad de las reacciones musculoesqueléticas consideradas

El análisis llevado a cabo asume que hay similitudes en las bases etiopatogénicas de las reacciones adversas musculoesqueléticas a los bifosfonatos. Los datos de las variables independientes y de la variable dependiente se obtuvieron de las notificaciones de las reacciones adversas de tipo musculoesquelético a los bifosfonatos que se han considerado y que estaban contenidas en FEDRA; se elaboró una base de datos específica para la gestión estos datos. Las variables independientes fueron la edad (≤ 65 , >65), el sexo (hombre, mujer), el número de fármacos en la notificación (1 y más de uno) y el periodo de exposición (≤ 30 , >30). La variable dependiente, el desenlace, fue el carácter grave o no grave del caso.

De las 992 notificaciones de reacciones musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos que se identificaron (mujeres, 818; hombres, 53), 569 fueron consideradas como graves (57,36%); el número medio de fármacos fue de 3,46 en los casos graves y de 2,56 en los no graves ($p=0.009$). Se encontró una correlación entre la edad y el periodo de exposición a los bifosfonatos ($r=0.243$; $p<0,0005$).

Del análisis de las curvas de supervivencia se deduce que las reacciones consideradas como graves se producen con tiempos de exposición mayores que los de las no graves: mediana de graves, 1095,00 días (IC95%, 905,20-1284,79 días); mediana de no graves, 5,00 días (IC95%, 1,14-8,85 días) [véase Figura 10; — graves ($n=150$), — no graves ($n=114$)]. Las personas de más edad tenían más tiempo de exposición: mediana en <50 años de edad, 4 días (IC95%, 0,33-7,67 días); mediana en el intervalo 55-65 años 26,00 días (IC95%, 14,23, 37,77 días); mediana en >65 años 660 días

(302,11-1017,88 días) [véase Figura 11; —<50 años (n=14) —50-65 años (n=89), —>65 años (n=153)].

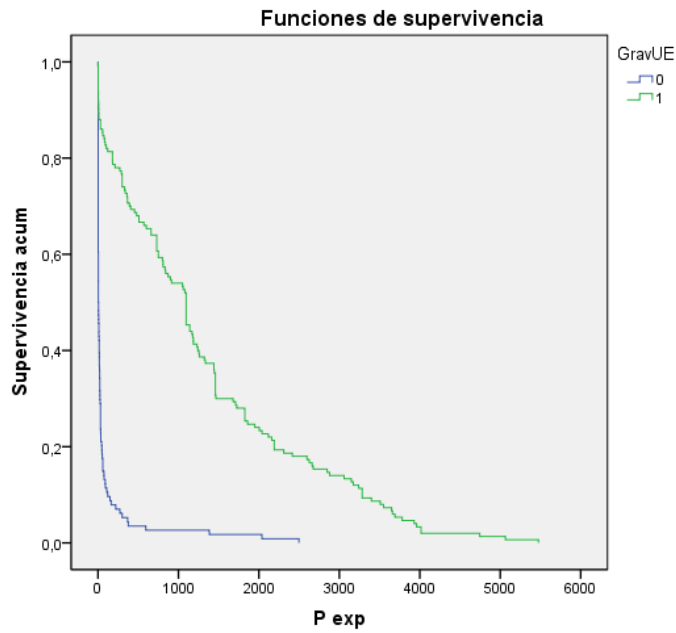


Figura 10. Curva de supervivencia de acuerdo a la gravedad

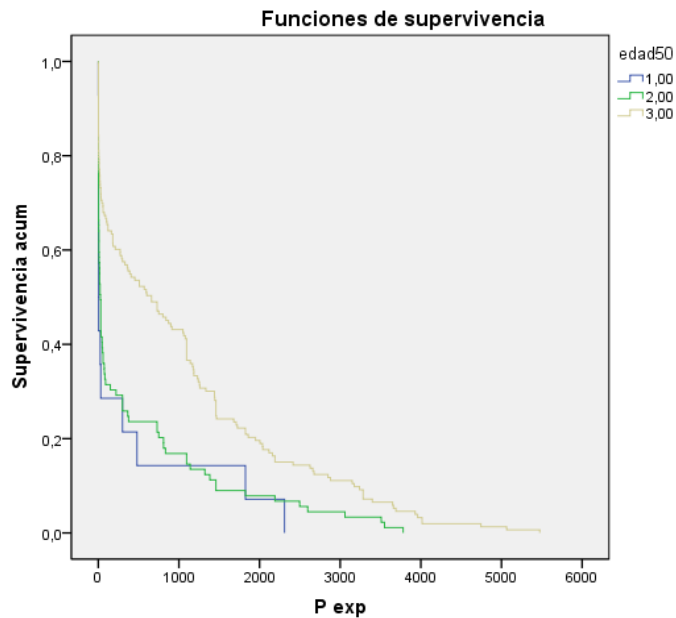


Figura 11. Curva de supervivencia de acuerdo a la edad

Para conocer los factores de riesgo de la gravedad mediante un análisis de regresión logística se dispuso de 871 casos. Se llevaron a cabo 4 análisis bivariantes: la edad superior a 65 años se asoció con una mayor gravedad [OR, 2,40 (IC95%, 1,83-3,16); Chi-cuadrado=40,136 (P<0,0005)]; no hubo asociación entre el número de fármacos (uno o más de uno) y la gravedad [Chi-cuadrado=0,597(P<0,440)]; el mayor periodo de exposición (mayor, o menor o igual a 30 días) se asoció a la gravedad [OR, 19,79 (IC95%, 10,5-37,23); Chi-cuadrado=104,051 (P<0,0005)]; la edad superior a 65 años se asocia con una mayor exposición (mayor a 30 días) [OR, 3,71 (IC95%, 2,19-6,30); Chi-cuadrado=24,714(P<0,0005)]. Los resultados del análisis multivariante se presentan en la Tabla 14; al ajustar por las variables seleccionadas en el modelo, solo el periodo de exposición superior a 30 días se asoció de forma significativa con la gravedad.

Tabla 14. Factores de riesgo de desarrollar una reacción musculoesquelética grave. Resultados del análisis multivariante

Factores de riesgo	Odds Ratio ajustada (IC95%)
Sexo	0,75 (0,22-2,52)
Edad	1,54 (0,79-3,01)
Número de fármacos	1,56 (0,82-2,97)
Periodo de exposición	17,20 (8,87-33,36)

4.2. Búsquedas y análisis en la base de datos VigiBase

Se buscaron específicamente casos de síndrome de túnel carpiano (*carpal tunnel syndrome*) en VigiBase. Se identificaron 6.006 casos hasta octubre de 2017; en la misma fecha el total de notificaciones registradas en la base de datos era de 15,521,955 (39 por 100.000). Entre los 121.264 casos notificados relacionados con bifosfonatos, 457 eran casos de síndrome de túnel carpiano (377 por 100.000); se identificaron también 226 casos de sinovitis (186 por 100.000).

La mayor parte de estos casos se refieren a personas mayores y mujeres (mujeres, 376; hombres, 29; desconocidos, 52); en relación al origen geográfico, la mayor parte de los casos se recogieron en EE.UU. (EE.UU., 444; Europa, 9; Oceanía, 4). Para los bifosfonatos que se consideraron en el análisis, los IC para el síndrome de túnel carpiano oscilaron entre 2.32 and 4.16 (Tabla 15). En el ácido alendrónico se concentraron la mayoría de los casos notificados; de 45,010 casos notificados para este fármaco, 356 fueron casos de síndrome de túnel carpiano (791 por 100.000). El IC fue de 4.31 (IC₀₂₅, 4.16). El ácido alendrónico fue el único fármaco sospechoso en 226 casos; una reexposición positiva se dio en 7 casos; la mayor parte de estos casos fueron considerados como graves (350). Otros bifosfonatos se asociaron también con STC (casos totales, 1391; sinovitis, 1). El anastrozol y el exemestano, utilizados como controles positivos, se asociaron con síndrome de túnel carpiano (ver Tabla 15).

Tabla 15. Bifosfonatos y síndrome de túnel carpiano. Análisis de desproporcionalidad en VigiBase

Fármaco	STC / Total ^a	IC ₀₂₅ (IC) ^b	Retirada / reexposición
Alendronato	356 / 45.010	4,16 (4,31)	7 / 1
Pamidronato	43 / 6575	2,54 (3,37)	1 / 0
Risedronato	38 / 10989	2,52 (3,02)	0 / 0
Zoledronato	88 / 44,407	2,01 (2,32)	0 / 0
Ibandronato	39 / 16.893	2,00 (2,44)	1 / 0
<i>Control positivo</i>			
Anastrozol	156 / 12.323	4,66 (4,89)	8 / 0
Exemestano	68 / 7100	4,03 (4,39)	15 / 0

^a Casos notificados (casos de interés/casos totales)

^b IC, Componente de Información (*Information Component*), medida de desproporcionalidad basada en los casos observados y los esperados. Un valor por encima de cero significa más casos observados que los esperados

Se ha analizado con detalle la asociación de alendronato y síndrome de túnel carpiano. Esta asociación también aparece como estadísticamente significativa cuando se consideran los distintos grupos de edad y cuando se analiza por sexo. Por países, solo aparece significativa para EE.UU. De igual manera se ha analizado la asociación entre alendronato y sinovitis. La asociación es estadísticamente significativa tomada de manera global, en los grupos de más edad y en mujeres; por países, es significativa en Nueva Zelanda y en EE.UU.; en 6 de los 145 casos de sinovitis notificados hubo reexposición positiva. La evolución de estas señales cuantitativas a lo largo del tiempo se presenta en sendas figuras (Figuras 12 y 13).

Tabla 16. Alendronato y síndrome de túnel carpiano. Análisis detallado de la desproporcionalidad en VigiBase (28 de mayo, 2018)

Alendronato	STC / Total ^a	IC ₀₂₅ (IC) ^b
Global	358 / 46.498	4,12 (4,27)
<i>Edades (años)</i>		
18-44	5 / 796	0,20 (2,99) ^c
45-64	110 / 10.058	3,66 (4,14) ^c
65-74	43/10.032	2,61 (3,41) ^c
>75	17/9.341	1,37 (2,71) ^c
Desconocido	183/16189	4,04 (4,41) ^c
<i>Sexo</i>		
Hombre	11/3363	1,37 (3,11) ^c
Mujer	297/39768	3,58 (3,87) ^c
<i>Países</i>		
Canadá	1/1557	-7,53 (0,07) ^c
Alemania	1/866	-6,71 (0,90) ^c
Nueva Zelanda	1/434	-6,17 (1,44) ^c
Reino Unido	1/3178	-4,06 (0,94) ^c
EE. UU.	353/28958	3,92 (4,18) ^c

^a Casos notificados (casos de interés/casos totales)

^b IC, Componente de Información (*Information Component*), medida de desproporcionalidad basada en los casos observados y los esperados. Un valor por encima de cero significa más casos observados que los esperados, IC₀₂₅, Intervalo de Confianza al 95%;

^c IC₀₀₀₅, Intervalo de Confianza al 99,9% (Siempre entre paréntesis el IC)

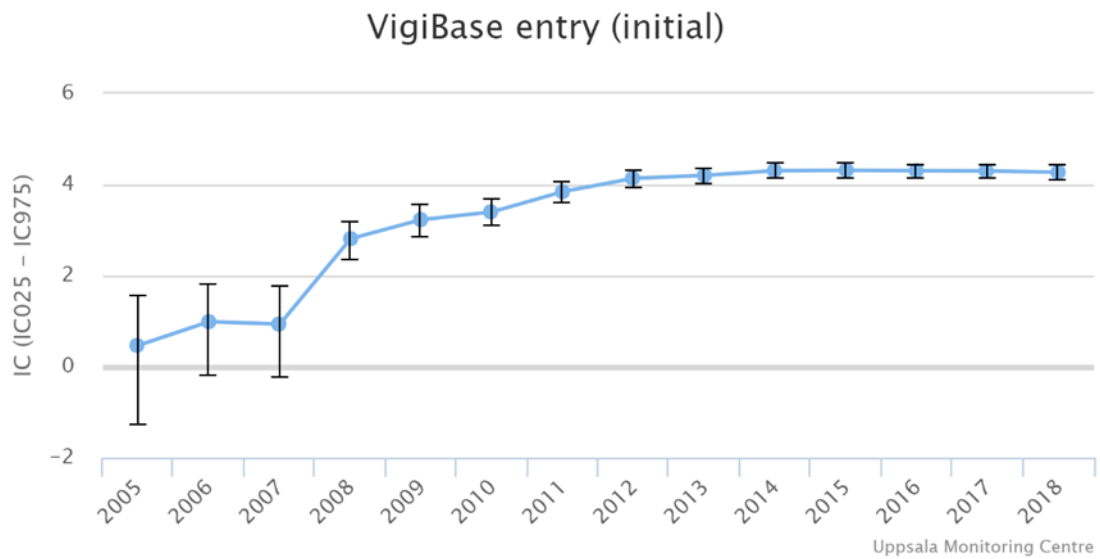


Figura 12. Evolución de la señal de la asociación entre alendronato y síndrome de túnel carpiano en VigiBase

Tabla 17. Alendronato y sinovitis. Análisis detallado de la desproporcionalidad en VigiBase (28 de mayo, 2018)

Alendronato	Sinovitis / Total ^a	IC025 (IC) ^b
Global	145 / 46.498	3,85 (4,09)
<i>Edades (años)</i>		
18-44	4 / 796	-0,33 (2,86) ^c
45-64	44 / 10.058	3,35 (4,14) ^c
65-74	21 / 10.032	2,16 (3,35) ^c
>75	9 / 9.341	0,83 (2,79) ^c
Desconocido	67 / 16189	3,64 (4,27) ^c
<i>Sexo</i>		
Hombre	4 / 3363	-0,98 (2,21) ^c
Mujer	123 / 39768	3,40 (3,85) ^c
Desconocida	18 / 3367	3,14 (4,44) ^c
<i>Países</i>		
Australia	1 / 1515	-6,68 (0,92) ^c
Dinamarca	3 / 465	-1,33 (2,50) ^c
Francia	1 / 578	-6,12 (1,49) ^c
Alemania	1 / 866	-6,34 (1,26) ^c
Nueva Zelanda	9 / 434	1,62 (3,57) ^c
Turquía	1 / 32	-6,03 (1,58) ^c
Reino Unido	2 / 3178	-3,90 (1,10) ^c
EE.UU.	127 / 28.958	3,77 (4,21) ^c

^a Casos notificados (casos de interés/casos totales)

^b IC, Componente de Información (*Information Component*), medida de desproporcionalidad basada en los casos observados y los esperados. Un valor por encima de cero significa más casos observados que los esperados, IC₀₂₅, Intervalo de Confianza al 95%; IC₀₀₀₅, Intervalo de Confianza al 99,9%

^c IC₀₀₀₅, Intervalo de Confianza al 99,9% (Siempre entre paréntesis el IC)

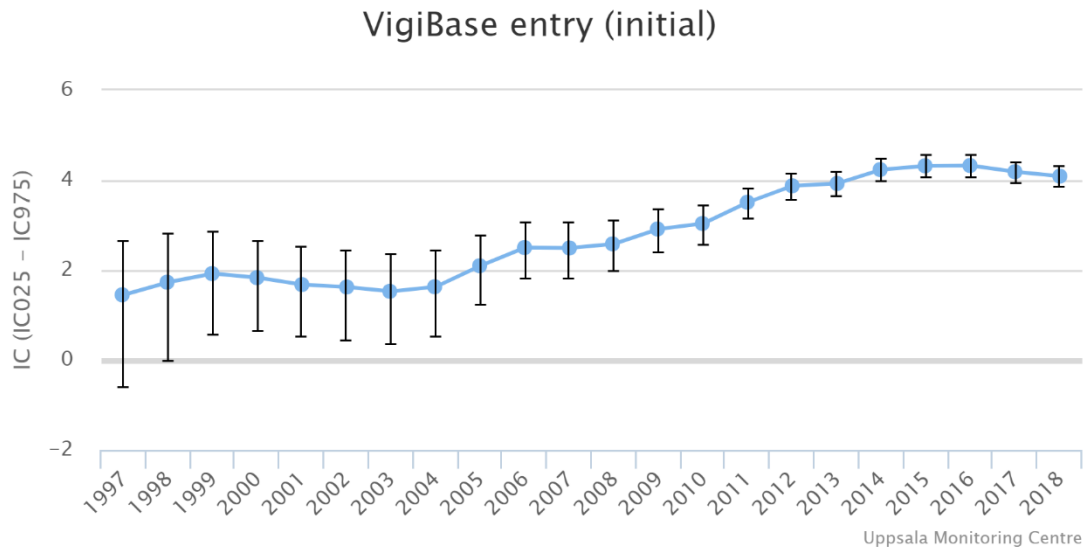


Figura 13. Evolución de la señal de la asociación entre alendronato y sinusitis en VigiBase

Statement. - *Data come from reports collected in different countries in different ways; thus, this information is not homogeneous at least with respect to origin or likelihood that the pharmaceutical product caused the adverse reaction. Finally, the analysis conclusion does not necessarily represent the opinion of the World Health Organization*

V. Discusión

Se han identificado distintas reacciones musculoesqueléticas asociadas al uso de bifosfonatos. Tanto a través de las valoraciones clínicas de las series de casos que se presentan, y que provienen de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), como de los distintos análisis de desproporcionalidad llevados a cabo, se detecta esta asociación y su fuerza. A este respecto, puede decirse que, las valoraciones clínicas —a través de los algoritmos al uso— y las epidemiológicas conducen a las mismas conclusiones sobre causalidad. Aunque la mayor parte de las reacciones son conocidas, su frecuencia y su gravedad lo son menos y por esta razón merecen una atención especial. Por otra parte, se identifica en VigiBase, la base de datos del programa de farmacovigilancia de la OMS, una asociación fuerte,

significativa, entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de síndrome de túnel carpiano. Esta reacción, que no figura en la información al uso sobre los bifosfonatos, puede constituir una señal de alerta; se trataría pues de una reacción desconocida y grave en la medida que incapacita a los pacientes.

Se ha abordado el estudio en FEDRA de 10 reacciones musculoesqueléticas específicas de las que tres están recogidas de forma explícita en la Ficha Técnica (artralgia, mialgia y dolor óseo); habría que añadir a esta lista, la de "hinchazón articular" —no figura artritis como tal— y los calambres musculares, que figuran de manera marginal. No se mencionan, entre otras, la pérdida de la fuerza muscular o la rigidez musculoesquelética. En nuestro estudio no se ha encontrado una asociación de los bifosfonatos con las parestesias. Las parestesias son sensaciones cutáneas subjetivas (frío, calor, hormigueo, presión, etc.) que se experimentan espontáneamente en ausencia de estímulo; estarían más relacionadas con el sistema nervioso que con el musculoesquelético. Nuestro estudio identifica pues reacciones concretas del espectro musculoesquelético en asociación con los bifosfonatos, pone de manifiesto alguna de sus características y enfatiza su posible frecuencia y gravedad.

Si bien algunas de las reacciones musculoesqueléticas que se han estudiado son conocidas y constan, como se ha comentado, en la ficha técnica de los distintos bifosfonatos, no se conocen sus factores de riesgo; tampoco los factores más específicos que se asocian con una mayor gravedad. Las reacciones musculoesqueléticas, en concreto los dolores muscular, óseo y articular, se mencionan como una posibilidad en la información que consta en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para los productos comercializados en Europa; se señala que, en raras ocasiones, "fueron graves o incapacitantes" (Tabla 18). Con un distinto enfoque, que excluye la rareza, se menciona en la

información que consta en la FDA: “graves e incapacitantes reacciones se han notificado”; sin embargo, se añade en esta información que en los ensayos clínicos se encontró una proporción similar de reacciones musculoesqueléticas en los dos grupos en comparación, “Fosamax” (alendronato) y placebo.

Tabla 18. Información sobre reacciones musculoesqueléticas de bifosfonatos en la EMA y en la FDA

EMA. Ficha técnica de Adavance[®]

FDA. Ficha técnica de Fosamax[®]

“Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas raramente fueron graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas variaba desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. En la mayoría de las pacientes se aliviaron los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo tuvo una recaída de los síntomas al reexponerse al mismo medicamento o a otro bisfosfonato”. Hinchazón articular, calambres musculares (se mencionan; se presentan los resultados de dos estudios: en uno de ellos en la rama del placebo son más frecuentes: 1% vs 0)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000759/WC500022038.pdf

“En la experiencia posterior a la comercialización, se ha notificado dolor óseo, articular y / o muscular severo y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman bifosfonatos que están aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis [consulte Reacciones adversas (6.2)]. Esta categoría de medicamentos incluye FOSAMAX (alendronato). La mayoría de los pacientes eran mujeres posmenopáusicas. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar el medicamento. Interrumpa el uso si se desarrollan síntomas severos. La mayoría de los pacientes tuvieron alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subconjunto tuvo recurrencia de los síntomas cuando se volvió a estimular con el mismo medicamento u otro bifosfonato. En estudios clínicos controlados con placebo de FOSAMAX, los porcentajes de pacientes con estos síntomas fueron similares en los grupos de FOSAMAX y placebo”. Inflamación de articulaciones

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021575s017lbl.pdf

En la Tabla 19 se confronta la información de dos bifosfonatos comercializados en España y de amplio uso, tanto la que se presenta en las fichas técnicas como la que se presenta en los prospectos. La artritis no es mencionada como tal en ninguno de los dos productos; para el ácido alendrónico se menciona un término que podría considerarse como sinónimo, "hinchazón articular". No se menciona el "dolor en una extremidad", ni tampoco la "perdida de fuerza muscular". La "rigidez musculoesquelética", reacción característica y bien diferenciada, se menciona solo en la ficha técnica del ácido ibandronico.

Tabla 19. Información sobre las reacciones estudiadas. Datos de las fichas técnicas y de los prospectos del ácido alendrónico semanal (alendronato sódico trihidrato), STADA 70 mg® y del ácido ibandronico mensual (ibandronato sódico monohidratado), CINFA 150 mg®

Reacción	Ficha Técnica		Prospecto	
	alendronato	ibandronato	alendronato	ibandronato
Artritis	X ^a		X ^a	
Artralgia	X	X	X	X
Dolor en una extremidad				
Dolor musculoesquelético	X	X	X	X
Dolor óseo	X		X	X
Espasmos musculares ^b	X	X	X	X
Mialgia	X	X	X	X
Parestesia				
Pérdida de fuerza				
Rigidez musculoesquelética		X		

^a No consta artritis como tal, pero sí consta "hinchazón articular"

^b Recogido también como "calambres musculares"

No se ha abordado, sin embargo, en este trabajo el estudio de la necrosis ósea de la mandíbula (Ruggiero y cols., 2004). Se trata de una de las reacciones adversas más devastadoras y más preocupantes en relación con los bifosfonatos, puede aparecer también en otras localizaciones; se han descrito casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo (Froelich y cols., 2011). Tampoco se ha abordado la aparición de fracturas atípicas (Koh y cols., 2016).

5.1. Reacciones musculoesqueléticas en FEDRA. Series de casos y análisis de desproporcionalidad

De un total de 237.077 notificaciones en la base de datos FEDRA en el momento del estudio, 18.273 se identificaron como notificaciones de reacciones musculoesqueléticas (7,7%). Para los bifosfonatos, de un total de 2.959 notificaciones, en 992 se recogía alguna o algunas reacciones musculoesqueléticas (33.5%). En cuanto a la gravedad, más de la mitad (57,4%; n=569) fueron consideradas como graves.

La estimación de desproporcionalidad en FEDRA para todas las reacciones musculoesqueléticas relacionadas con los bifosfonatos tomadas en su conjunto fue de 6,33 (IC95%, 5,85-6,84); puede interpretarse, haciendo abstracción de los posibles sesgos, como una asociación fuerte. Es cierto que algunas reacciones musculoesqueléticas de las consideradas en este estudio pudieran aparecer en el contexto de un cuadro de osteoporosis, la indicación principal de los bifosfonatos, pero el hecho de que se hayan notificado como sospechosas y, sobre todo, de que en muchas ocasiones haya

existido una reexposición positiva hablaría a favor de una relación de causalidad.

En varias de las series estudiadas se han separado las reacciones graves al objeto de identificar mejor los factores que pudieran explicar esa mayor gravedad; un análisis por separado facilitaría la caracterización de las similitudes y diferencias entre las graves y las no graves. En la serie de casos de artritis, se presentan los 26 casos que se identificaron; de estos, 10 habían sido considerados como graves (38,5%). En todos existió una secuencia temporal si bien los periodos de latencia oscilaban entre un día y varios años; esto indicaría que el periodo de inducción es en efecto variable y depende tanto de la exposición como de otras condiciones ajenas al medicamento y que serían las responsables de esta variabilidad en los tiempos de latencia de la reacción. En esta serie, los cinco casos con reexposición positiva serían muy elocuentes para establecer una posible relación de causalidad; representan casi el 20% de todos los casos de artritis notificados. La artritis es una inflamación de las articulaciones que en muchas ocasiones tiene una base inmunogénica; es probable que los medicamentos pudieran actuar como haptenos y contribuir a la aparición de este tipo de reacciones. En la base de datos FEDRA constaban, en el momento del análisis, 440 casos de artritis asociada a distintos fármacos (0,2% del total de notificaciones en la base de datos); 26 de ellos asociados a bifosfonatos (0,9% del total de notificaciones de bifosfonatos). El valor del estimador de desproporcionalidad (*Reporting Odds Ratio*) fue de 5,00 (IC95%, 3,36-7,45); este valor representa una asociación fuerte que hablaría por sí mismo de una relación de causalidad; habría no obstante que descartar, como es preceptivo, los posibles sesgos de notificación. En virtud de este sesgo, la artritis aparecería con más frecuencia y, por tanto, se notificaría más en pacientes con osteoporosis, candidatos a tratarse con bifosfonatos; esto llevaría a una asociación espuria entre

la medicación y la reacción. No puede descartarse que la osteoporosis esté asociada a otras patologías, y en particular a algunas de tipo articular; sin embargo, esto no explicaría sin duda todas las notificaciones de sospechas de problemas articulares y mucho menos los casos en que hubo reexposición positiva. Hay razones para pensar lo contrario, en una infranotificación de reacciones como la artritis en la que es difícil reparar como asociada con la medicación. Aunque se comentará más adelante, hay numerosos casos bien documentados, publicados en la literatura, de artritis asociada al uso de los distintos bifosfonatos (Yemisci y cols., 2010; Diaz-Borjon y cols., 2006; Uğurlar, 2016); algunos de ellos también con reexposición positiva (Yemisci y cols., 2010). Así pues, los resultados de la aplicación de una evaluación clínica a las series de casos que se presentan, junto con los datos de asociación provenientes del análisis de desproporcionalidad y las publicaciones en la literatura constituyen, en ausencia de estudios específicos, las fuentes argumentales para el establecimiento de la causalidad en estas combinaciones específicas de bifosfonatos y reacciones musculoesqueléticas; todo apunta pues a la existencia de esta relación.

Los bifosfonatos se han utilizado, fuera de indicación, para tratar cuadros de artritis reumatoide y de artrosis (Toussirot y Wendling, 2007). Se daría la paradoja de que los bifosfonatos serían utilizados para tratar la misma enfermedad que producen. A este respecto, cabe señalar que en un metaanálisis reciente no se ha podido confirmar su valor terapéutico en esta indicación (Davis y cols., 2013); es más, tomando como referencia los dos artículos de mayor calidad incluidos, el placebo con el que se comparaba resultó más eficaz que los propios bifosfonatos. Esta indicación no es en todo caso una indicación aprobada para los bifosfonatos.

El dolor óseo se acepta que es menos frecuente en la clínica que el dolor muscular o articular; se describe como penetrante, profundo y sordo. Se trata de un dolor que el paciente sitúa sin dudar en los huesos y es consignado por el médico en esta forma. No se trata pues de un diagnóstico elaborado en base a síntomas que el paciente expresa; es una reacción sentida, un síntoma. Aparece este dolor en los traumatismos, sobre todo cuando hay fracturas, en las metástasis óseas de ciertos tumores, también puede aparecer asociado a la osteoporosis; esto último plantea una dificultad para establecer un diagnóstico diferencial entre el dolor de la enfermedad de base que se trata y el provocado por la medicación. El dolor óseo se notificó en 414 ocasiones como asociado a cualquier fármaco; en 99 ocasiones se hizo en asociación a bifosfonatos. Para esta reacción se encontró la mayor fuerza de la asociación en el análisis de desproporcionalidad [ROR, 25,7 (IC95%, 20,4-32,3)]. En la serie de 26 casos graves de dolor óseo que se presenta (el 26,3% del total de casos para esta reacción) hay uno con reexposición positiva; en los siete casos en que el efecto de la retirada de la medicación era conocido, esta retirada del bifosfonato contribuyó a la mejora del cuadro de dolor. Como con las otras reacciones consideradas, el periodo de latencia oscilaba entre un día y varios años. Más de un 80% de los casos de esta serie estaban tratados con otra medicación o tenían otros diagnósticos aparte del de la osteoporosis. Es probable que reacciones, como "dolor en una extremidad", que son incluidas en el diccionario MedDRA como entidades diferentes, puedan, al menos en parte, ser también dolores óseos referidos. Entre los posibles mecanismos del dolor óseo se encuentra la osteítis que incluiría la producida por las reacciones de fase aguda de los bifosfonatos y que estarían mediadas por las citocinas (Diaz-Borjon y cols., 2006); otros mecanismos podrían ser cambios de presión en la médula ósea, hipoxia en el hueso y estimulación mecánica de nociceptores (Haegerstam, 2001). También

los bifosfonatos, al igual que las estatinas, alteran la vía de la HMG-CoA y el mevalonato. Hay casos bien documentados de dolor óseo publicados en la literatura en donde se han encontrado datos analíticos —velocidad de sedimentación y proteína C reactiva elevadas— que denotan inflamación (Nihal y Aylin, 2010).

Del análisis de las distintas series de casos no se deduce ningún factor de riesgo particular que justifique la aparición preferente de alguna de las reacciones musculoesqueléticas descritas. Las características de los pacientes son diversas, con o sin medicación concomitante, con o sin otros diagnósticos y, aunque elevadas, de edades muy distintas; es cierto que la mayor parte de los casos estudiados correspondían a mujeres, aunque son las mujeres las que en mayor proporción utilizan esta medicación; al no disponer de cifras de utilización de bifosfonatos desagregadas por sexo, este aspecto no puede ser estudiado. No se han dado a conocer factores de riesgo particulares para estas reacciones; no obstante, se ha observado que pacientes con fibrosis quística son más proclives a desarrollarlas (Haworth y cols., 1998). No hay que descartar por tanto una cierta susceptibilidad genética.

Excepto en el caso de las “parestesias” y de los “espasmos musculares”, en que los valores de la desproporcionalidad se situaban por debajo de 1, o el intervalo de confianza incluía el 1 [0,6 (0,4 – 0,9) y 1,4 (0,9 – 2,3), respectivamente], los valores de los estimadores de desproporcionalidad para el resto de las reacciones consideradas oscilaron entre 1,9 (1,3 – 2,9) para la “pérdida de fuerza muscular” hasta la cifra de 25,7 para el “dolor óseo”. Esta última cifra tan elevada podría revelar el lugar original de la lesión, el hueso; sería la zona en que se depositan los bifosfonatos: el resto de las reacciones podrían ser reacciones referidas dependiendo del lugar del hueso “afectado”. Los espasmos musculares se mencionan en la ficha técnica; parecen relacionarse con la dosis, aunque en uno de los estudios que se

muestran el porcentaje fue menor en el grupo de comparación [alendronato 10 mg/ día, 0% (n=196); placebo, 1% (n=397) —estudio a un año—], en el otro se observa esa relación con la dosis [alendronato semanal 70 mg, 0,2% (n=519); alendronato 10 mg/día, 1,1% (n=370) —estudio a tres años—]. La hipocalcemia se asocia con espasmos, calambres y tics; este estado podría explicar los espasmos musculares asociados a los bifosfonatos que se comentan. En nuestra estimación de desproporcionalidad el valor es superior a 1 pero los límites de confianza incluyen la unidad por lo que no sería estadísticamente significativo; a esta falta de significación no sería ajeno el escaso número de reacciones de este tipo notificadas para estas sustancias (n=17). De estos 17 casos, cinco fueron graves y en uno se dio una reexposición positiva.

Debido a la eventual gravedad de las reacciones musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los factores determinantes de esa gravedad. De entre los posibles factores de riesgo se seleccionaron la edad, la gravedad de los pacientes, el sexo y el tiempo de exposición; la gravedad se valoró a través de una variable subrogada, el número de medicamentos que constaban en las notificaciones. Las reacciones musculoesqueléticas han sido consideradas en ocasiones como incapacitantes, así consta en la información oficial aprobada de estos productos, y de ahí su importancia. En las series de casos que se presentan, la existencia de medicación concomitante o de otras enfermedades aparecen asociadas a una mayor gravedad. El periodo de exposición se define como el tiempo en el que el paciente ha estado tomando la medicación con anterioridad a la aparición de la reacción adversa, y que puede o no coincidir con el periodo de latencia, definido como el tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que se produce la reacción adversa, o con el periodo de tratamiento, que es el tiempo total que el paciente ha tomado el medicamento. El análisis estadístico

multivariante muestra que solo los periodos de exposición prolongados a bifosfonatos se asocian de manera significativa con una mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas musculoesqueléticas graves. Por tanto, estas reacciones graves requerirían periodos de exposición más prolongados. Este hecho no excluye el que las reacciones ocurran en cualquier momento tras el comienzo de la medicación, incluso al principio; significa que, las reacciones más graves, aparecerían por lo general con periodos de exposición más prolongados. Aquí podría existir un sesgo de seguimiento en estos pacientes: más tiempo de exposición significa más tiempo de seguimiento y por tanto más probabilidades de detectar y notificar la reacción: los pacientes que tuvieron periodos cortos de exposición bien podrían tener la reacción con posterioridad y no ser atribuida a una medicación que dejó de tomar tiempo atrás.

Los ensayos clínicos para conocer la eficacia de los bifosfonatos abarcan un periodo —siempre corto, relativamente— más allá del cual se desconoce si los tratamientos con esas sustancias siguen siendo eficaces, si es que lo han sido; la información sobre sus condiciones de uso expresa de manera clara la incertidumbre sobre la duración óptima de los tratamientos. Se sabe, en la actualidad, que las fracturas asépticas de fémur aparecen tras periodos largos de exposición; esto mismo ocurriría con las reacciones musculoesqueléticas graves. A la posible pérdida de eficacia con el paso del tiempo, se añadiría un mayor riesgo de reacciones graves; ambas razones, la posible pérdida de eficacia y la aparición de problemas graves de seguridad, plantean de manera imperativa la duración óptima de los tratamientos.

Nuestras observaciones sobre los bifosfonatos y su relación con las reacciones musculoesqueléticas coinciden con otras observaciones llevadas a cabo en distintos ámbitos y con distintos procedimientos. Entre 1995 y 2005, la FDA recibió 117 notificaciones de dolor

musculoesquelético intenso en pacientes tratados con bifosfonatos — dolor de hueso, articular o muscular; edades, 7-84 años; mujeres, 112— (Wysowski y Chang, 2005); estas reacciones como en este estudio, ocurrían en cualquier momento tras el inicio del tratamiento. Aunque los síntomas mejoran en algunos pacientes al interrumpir el tratamiento, en otros, la resolución es gradual o incompleta. Muchos pacientes no podían caminar, subir escaleras o realizar actividades habituales; algunos informaron que estaban postrados en cama, y otros requerían andadores, muletas o sillas de ruedas. Las dosis de alendronato en esta serie fueron 5 mg por día (n = 4; 4%); 10 mg por día (n = 71; 74%); 20 a 35 mg por día (n = 4; 4%); y 70 mg por semana (n = 17; 18%). La mediana de tiempo hasta la aparición del dolor fue de 14 días y el dolor se trató con distintos analgésicos. De 83 pacientes con información, 55 (66%) experimentaron alivio después de que se suspendiera el medicamento y 9 (11%) de los 83 pacientes experimentaron de nuevo el dolor después de su readministración. Existía una asociación definida entre la administración del fármaco y el inicio del dolor; por otra parte, el dolor reaparecía en las ocasiones en que el paciente tomaba de nuevo la medicación. Esto señalaba al alendronato como el agente causal de esta reacción adversa. Basada en esta serie bien documentada de notificaciones, la FDA, en enero de 2008, emitió una alerta informando de la posibilidad de la aparición de dolor musculoesquelético grave e incapacitante que puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento con bifosfonatos (FDA, 2008). En la actualidad, la FDA recomienda instruir a los pacientes para que adviertan a sus médicos sobre estos síntomas; se trataría así de que los propios médicos consideren si es necesaria la interrupción del tratamiento. Conviene señalar que estas reacciones son diferentes de las que aparecen a veces, llamadas de fase aguda, y que se caracterizan por producir fiebre, escalofríos y dolores

musculoesqueléticos; se identifican con las primeras dosis y suelen desaparecer con la progresión del tratamiento.

En general, las reacciones musculoesqueléticas han sido detectadas a través de las notificaciones espontáneas, los casos publicados en la literatura, por estudios observacionales e incluso, para los bifosfonatos más nuevos, en ensayos clínicos (Black y cols., 2007; Reid y cols., 2009). En relación a los dos estudios observacionales publicados merece la pena un comentario; en el primero de ellos se llevó a cabo un análisis retrospectivo con la información de pacientes ambulatorios en tratamiento por osteoporosis en la clínica *Charité* de Berlín (Bock y cols., 2007). Se trata de un estudio de cohorte con 612 pacientes en tratamiento con alendronato o risedronato oral una vez a la semana. Se siguió a los pacientes entre julio de 2002 y octubre de 2003; no hubo diferencias significativas en la incidencia de reacciones musculoesqueléticas entre los dos bifosfonatos estudiados (risedronato, 25,0%; alendronato, 20,1%). La reacción adversa más frecuente fue la artralgia aguda (12,6%) seguida del dolor agudo de espalda (9,1%), mialgia (4,2%) y dolor óseo (4,2%). A diferencia de este estudio, efectuado en muestra con mayoría de mujeres (81%), en otro estudio observacional hecho en hombres que habían tenido una fractura vertebral o de cadera, no se encontró asociación entre la administración de bifosfonatos y la aparición de reacciones musculoesqueléticas (Liron y cols., 2010). Cuando se comparó el grupo tratado con bifosfonatos (n=3.818) con el no tratado (n=26.498) no se encontró un riesgo significativo en el análisis multivariante (HR, 1,10; IC95%, 0,93-1,30); hay que señalar que se trató de un estudio retrospectivo y que las reacciones correspondían a códigos asignados por los profesionales sanitarios que atendieron a los pacientes. Entre las explicaciones de estos resultados negativos estaría el que los veteranos del ejército de EE.UU., población a la que pertenecía la

muestra, no se quejan o que los profesionales sanitarios no asociaban las quejas con la medicación.

5.2. Sinovitis y síndrome del túnel carpiano

Con independencia de la necrosis ósea (Ruggiero y cols., 2004), ya comentada, se han dado a conocer otros casos también de afectación musculoesquelética compleja. Se trata de casos de sinovitis confirmada por reexposición positiva y casos de síndrome de túnel carpiano (Jones y cols., 2005; Gwynne y cols., 2008; Frederiksen y cols., 2007; Gökkuş y cols., 2016); estas reacciones, al igual que las otras reacciones comentadas, pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar la terapia con bifosfonatos. A esto habría que añadir que nuestro grupo identificó, en un estudio analítico, previo al que se presenta una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de túnel carpiano (Carvajal y cols., 2016). El estudio llevado a cabo fue de naturaleza observacional: un estudio de cohortes retrospectivo; la información se extrajo de las historias clínicas electrónicas contenidas en la base de datos inglesa THIN (*The Health Improvement Network*). Se dispuso de una muestra de 59.475 mujeres mayores de 51 años; se pudo comparar así una sub-cohorte de 19.825 mujeres expuestas a bifosfonatos con otra de 39.650 mujeres no expuestas. Los grupos en comparación fueron emparejados por edad y procedencia geográfica. Se encontró un incremento del riesgo de padecer dicho síndrome en mujeres expuestas a bifosfonatos orales [HR ajustado, 1,38 (95%CI, 1,15–1,64)]; esta asociación se mantenía en los distintos análisis de sensibilidad a los que se sometieron los datos. No se observó una

relación con el nivel de exposición (tiempo o dosis) o con el tipo de bifosfonato usado. En el estudio se identificó el Índice de Masa Corporal (IMC) como un factor de riesgo de túnel carpiano; este riesgo actúa como un factor de confusión que pudo ser controlado con el análisis multivariante llevado a cabo; se trata del factor de confusión más importante: el IMC se asocia por una parte con un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de túnel carpiano y por otra con un menor riesgo de osteoporosis —menos probabilidad de ser tratado con bifosfonatos—. Puesto que se disponía de esta información para la mayor parte de la muestra, pudo corregirse la influencia de este factor. El IMC como factor de riesgo del síndrome de túnel carpiano es conocido (Nathan y cols., 2005; Harris-Adamson y cols., 2013); el hecho de que se identificase refuerza el valor de los hallazgos de este estudio. No se encontró, sin embargo, relación significativa entre diabetes, hipotiroidismo y artritis reumatoide como factores de riesgo del síndrome de túnel carpiano; esto coincide con lo observado en un estudio de casos y controles (Tseng y cols., 2012). En ese estudio se señala que el envejecimiento parece reducir la influencia de enfermedades consideradas como factores de riesgo del síndrome del túnel carpiano; en nuestro estudio la media de edad era elevada, de 72 años.

En la búsqueda llevada a cabo en Vigibase para conocer la asociación entre bifosfonatos y síndrome de túnel carpiano se observó que la proporción de este cuadro fue de 39 casos por cada 100.000 notificaciones de cualquier otra u otras reacciones adversas a medicamentos; esta proporción, en el caso de los bifosfonatos, fue casi diez veces superior, 377 por 100.000. Se identificaron también 226 casos de sinovitis relacionados con los bifosfonatos (186 por 100.000); en el caso del alendronato, en 6 de los 145 casos hubo reexposición positiva (Tabla 17 y Figura 13). La mayor parte de estos casos se refiere a personas mayores y mujeres (mujeres, 376; hombres, 29;

desconocidos, 52); en relación al origen geográfico, se dio una gran concentración geográfica (EE.UU., 444; Europa, 9; Oceanía, 4). Para los bifosfonatos que se consideraron en el análisis, el valor de los IC para el síndrome de túnel carpiano osciló entre 2,32 and 4,16 (Tabla 15). La mayoría de los casos notificados estaban asociados al alendronato; de 45.010 casos notificados por cualquier causa para este fármaco, 356 lo fueron por síndrome de túnel carpiano: el IC fue de 4.31 (IC₀₂₅, 4.16). El alendronato fue el único fármaco sospechoso en 226 casos y, además se dio una reexposición positiva en un caso y en siete los pacientes mejoraron cuando se retiró la medicación; estos hechos refuerzan la naturaleza causal de esta combinación. En concordancia con las secuelas invalidantes de esta lesión, casi todos los casos fueron considerados como graves (76,6%). Otros bifosfonatos se asociaron también con síndrome del túnel carpiano. El anastrozol y el exemestano, utilizados como controles positivos, se asociaron como era de esperar con síndrome de túnel carpiano (Spagnolo y cols., 2016; Mieog y cols., 2012); este hecho pone de manifiesto por una parte la sensibilidad del método empleado, y también, la existencia de otros fármacos capaces de inducir esta reacción, la analogía. Esta analogía es básica para establecer una relación de causalidad puesto que supone el primer paso, la posibilidad de que un fármaco sea capaz de producir esa reacción; reforzaría pues en nuestro caso el carácter causal de la relación encontrada entre la exposición a los bifosfonatos y la aparición de síndrome de túnel carpiano (ver Tabla 15 y Tabla 16).

Así pues, el que la reacción haya sido previamente descrita con otros fármacos —su posibilidad—, la existencia de casos bien documentados del síndrome de túnel carpiano asociados a bifosfonatos en la literatura —en ocasiones con reexposición positiva—, los valores elevados de las estimaciones de la desproporcionalidad en VigiBase y la asociación encontrada en un estudio observacional, bien diseñado, de cohortes,

con control efectivo de los factores de confusión principales, hablarían a favor de una asociación causal entre bifosfonatos y síndrome de túnel carpiano. Además, se ha propuesto un mecanismo coherente que explicaría la reacción y sus tiempos de latencia.

Creemos que todas las alteraciones musculoesqueléticas podrían tener una misma base etiopatogénica de carácter inflamatoria. En este sentido, la artritis que afecta a las articulaciones de la mano y el túnel carpiano, podría ser la consecuencia de un continuo: deposición del bifosfonato en el hueso, lesión ósea, lesión articular, sinovitis y túnel carpiano. La artritis, se admite como una de las principales causas de síndrome de túnel carpiano (Frederiksen y cols., 2007); la artritis y la consiguiente artralgia son efectos adversos notificados con frecuencia para los bifosfonatos; la artralgia como se ha dicho la reacción más notificada. Dos hechos podrían explicar la plausibilidad biológica de que los bifosfonatos induzcan la aparición de artritis y sinovitis. Primero, se han detectado citocinas inflamatorias, en particular TNF α e IL6 tras el tratamiento con bifosfonatos *in vitro* e *in vivo*, en los propios pacientes (Schweitzer y cols., 1995; Sauty y cols., 1996; Thiebaud y cols., 1997; Lim y cols., 2010); así, para que ocurra sinovitis, por ejemplo, los macrófagos sinoviales liberarían esas citocinas debido a la presencia de los bifosfonatos; la forma y el momento en que se desencadena este proceso, no obstante, siguen sin estar claras. En segundo lugar, la vida media en el esqueleto de varios bifosfonatos es a veces de más de 10 años (Kasting y col., 1992); una vez que los bifosfonatos se "entierran" en el esqueleto, se liberarán solo cuando el hueso se destruya en el transcurso de la renovación. Si se asume que estas reacciones tienen su origen en un proceso inflamatorio, este proceso podrá desencadenarse en cualquier momento y durante periodos prolongados a partir de que los bifosfonatos se depositen en el hueso. En resumen, el peculiar comportamiento farmacocinético de los bifosfonatos, junto con su capacidad para inducir mediadores de la

inflamación, harían que estos procesos inflamatorios aparecieran en la forma en que se ha descrito, sin relación aparente con las dosis administradas ni con un patrón temporal claro.

5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio

Ninguna reacción adversa es patognomónica de un medicamento particular. Los bifosfonatos se asocian con reacciones adversas que abarcan un espectro amplio; incluyen las reacciones musculoesqueléticas que nos interesan en este estudio, y otras que afectan a los sistemas cardiovascular, renal, aparato digestivo y sistema ocular. Hay reacciones, como las musculoesqueléticas estudiadas, muy inespecíficas, que pueden aparecer de manera aislada —como síntomas únicos, “un rayo en un cielo azul”—, o en el curso de patologías muy diversas, y no solo en las que afectan de manera primaria a estas estructuras. Esto contribuye, sin duda, a dificultar su asociación con los medicamentos y requiere de un cuidadoso diagnóstico diferencial para su identificación (Bock y cols., 2007).

Este es el primer estudio que nos conste que explora las reacciones musculoesqueléticas más comunes asociadas a bifosfonatos en bases de datos de farmacovigilancia. Entre sus limitaciones principales cabe destacar la infranotificación; es decir, la notificación de un número pequeño de sospechas de reacciones adversas en relación al número que se da en la realidad (Álvarez-Requejo y cols., 1998). La infranotificación afecta a los sistemas basados en la notificación espontánea; se debe a veces, como se ha señalado, a la dificultad que entraña asociar ciertos problemas patológicos con los medicamentos:

es obvio que, reacciones complejas, como el síndrome del túnel carpiano, resultan de difícil adscripción como reacción adversa a los medicamentos. Aparte de la dificultad de su sospecha —recordemos que lo que se notifica son siempre sospechas—, hay otros motivos para no notificar (Inman, 1976); entre estos motivos estarían el pensar que la reacción es ya conocida, la pereza, el desconocimiento de los programas de notificación o el miedo a ser denunciado. La infranotificación junto con la falta de información del número real de pacientes tratados con los bifosfonatos dificultan el conocimiento de la incidencia real en la población de las reacciones adversas musculoesqueléticas asociadas a los bifosfonatos; en general, de cualquier reacción adversa. Con la información generada a través de la notificación espontánea se dispone de la parte visible del iceberg. Si bien pues la infranotificación no permite estimar la magnitud cuantitativa de los problemas, sí permite por el contrario conocer el tipo de patología producida y su gravedad, así como la repercusión clínica y de salud pública y, sobre todo, por lo que interesa en farmacovigilancia, la posible asociación causal. No en vano, la mayor parte de las intervenciones reguladoras sobre seguridad de medicamentos se han tomado basándose en datos de notificación espontánea (CIOMS *Working Group III*, 2010). Consideramos a este respecto, que estos datos siguen siendo válidos.

La prescripción de bifosfonatos se hace en base a la existencia de una patología, la osteoporosis, cuyos síntomas pudieran considerarse como un factor de confusión a la hora de evaluar la relación de causalidad de estos fármacos con las reacciones adversas musculoesqueléticas estudiadas; es conocido en este sentido que la osteoporosis se asocia a otras enfermedades reumáticas. De acuerdo con este factor de confusión, el fármaco se prescribiría en pacientes que ya presentarían síntomas musculoesqueléticos y más tarde se asociaría, de manera causal, con esos mismos síntomas; es decir, la prescripción del

fármaco estaría asociada a los síntomas musculoesqueléticos que más tarde serían atribuidos al mismo fármaco. Aunque esto puede ocurrir, es muy difícil que sea así en todos los casos en que se han descrito estas asociaciones y sobre todo cuando existen datos sobre secuencia temporal, efectos de la retirada de la medicación o, lo que tendría más valor, respuesta a la reexposición; estos datos clínicos avalarían una reacción de causalidad.

En cuanto a las fortalezas del estudio, habría que contar la disposición de un elevado número de casos bien documentados y la posibilidad de hacer estimaciones de desproporcionalidad; todo ello se debe a la existencia de las bases de datos de farmacovigilancia. En el caso concreto de la base de datos FEDRA, hay que señalar que contiene una información equilibrada con una parte considerable de las notificaciones que provienen de la atención primaria y en menor medida de los hospitales.

En resumen, se han detectado reacciones adversas musculoesqueléticas que no figuran en la información de los productos que contienen bifosfonatos; este sería el caso del síndrome del túnel carpiano y de la sinovitis. Otras reacciones, bien establecidas, como la rigidez musculoesquelética, la pérdida de fuerza o la artritis, nombrada como tal, tampoco figuran en la información al uso contenida en las fichas técnicas o en los prospectos (Tabla 17). Se ha valorado también la gravedad que revisten muchas de estas reacciones e identificado alguno de los factores de riesgo como el tiempo de exposición.

La información sobre seguridad de los bifosfonatos aportada por este trabajo, junto con la aportada por las publicaciones en la literatura, exigirían una reevaluación y actualización de la relación beneficio riesgo de estas sustancias. Los datos avalan la inclusión de nuevos datos en la información de estos productos y la generación de una señal sobre síndrome del túnel carpiano y su verificación. La inclusión

de nueva información de seguridad en la información de los productos, si fuera el caso, es responsabilidad de las autoridades reguladoras — españolas y europeas—. Los profesionales sanitarios deberían establecer su propia relación beneficio riesgo a la luz de los nuevos conocimientos sobre seguridad. Hay que recordar a este respecto que lo que se pretende evitar en última instancia son las fracturas; para este objetivo la prevención de las caídas, dentro y fuera del hogar, resultaría más eficiente que el tratamiento de la osteoporosis.

El hecho de que esta medicación se utilice con menos profusión que solía, denota que, en cierto modo, los profesionales sanitarios han llevado a cabo ya una valoración tácita de esta medicación; esta valoración ha dado lugar a una corrección de su utilización, situándola ahora en un escalón inferior: muy lejos de donde estuvo hace tan solo unos pocos años.

VI. Conclusiones

1. Los bifosfonatos producen reacciones adversas musculoesqueléticas que incluyen un amplio espectro. La más característica sería la artritis con su correlato, la artralgia.
2. Los tiempos de latencia de las reacciones adversas musculoesqueléticas producidas por los bifosfonatos son muy variables, abarcan desde períodos cortos de días hasta períodos largos de varios años.
3. Un porcentaje elevado de las reacciones musculoesqueléticas que se notifican son consideradas como graves. La gravedad de las reacciones adversas musculoesqueléticas depende del

tiempo de exposición a los bifosfonatos: a mayor tiempo de exposición, mayor sería la gravedad de las reacciones.

4. Puesto que las personas de más edad tienen más probabilidades de exposiciones más largas a los bifosfonatos, estas reacciones aparecerían preferentemente en los grupos de más edad.
5. De las reacciones adversas musculoesqueléticas más frecuentes, el dolor óseo es la reacción adversa que presenta la mayor fuerza de la asociación con los bifosfonatos.
6. La información preceptiva de los bifosfonatos, tanto la de los prospectos como la de las fichas técnicas, debería actualizarse e incluir de manera clara y coherente los datos conocidos sobre reacciones musculoesqueléticas.
7. La asociación de los bifosfonatos con la aparición del síndrome de túnel carpiano es una señal de alerta que debe evaluarse como tal, con independencia de la valoración beneficio riesgo de esta medicación. Se presenta una hipótesis de causalidad con nuevos argumentos.
8. La relación beneficio riesgo de los bifosfonatos debería evaluarse a la luz de los nuevos datos sobre su eficacia a largo plazo y sobre su seguridad. Esta reevaluación debería considerar intervenciones alternativas para evitar las fracturas en las personas mayores.

9. Los profesionales sanitarios deberían establecer su propia relación beneficio riesgo a la luz de los nuevos conocimientos sobre seguridad. Lo que se pretende evitar en última instancia son las fracturas; para este objetivo la prevención de las caídas, dentro y fuera del hogar, resultaría más eficiente que el tratamiento de la osteoporosis.

10. Las reacciones musculoesqueléticas producidas por los bifosfonatos, debido al tipo de indicaciones, ocurren sobre todo en mujeres. Una perspectiva de género sobre la prevención más adecuada de las fracturas podría mejorar los resultados.

VII. Bibliografía

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009a;360:1789.

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009b;24:1095-102.

Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Saf* 1996;14:158-70.

Adamson BB, GallacherSJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993;342:1459-60.

Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Reglat A, Thiessard F, Kreft-Jaisc, et al. Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting. *Statist Med* 2009;1774-92.

Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45:105-9.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Differentiated cells and the maintenance of tissues. En Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, eds *Molecular biology of the cell* Third Edition. NY: Garland Publishing 1994;1139-93.

Albright F, Smith PH, Richarson AM. Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Assoc* 1941;116:2465-74.

Álvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Martín-Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions: estimate based on a spontaneous reporting scheme and sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.

Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, Delaisse JM. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *The American Journal of pathology* 2009;174:239-47.

Anderson C, Cape R, Crilly R, Hodsman A, Wolfe B. Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1984;36:341-3.

Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Current Rheumatology Reports* 2003;5:222-6.

Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.

Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal Women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies. *Med Clin* 2000;114 Suppl 2:79-84.

Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:941-6.

Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis [letter]. *N Engl J Med* 2006;355:2048–50.

Aurich-Barrera B, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of información Gwynedd through folgo-up in a prescripción-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006;29:151-60.

Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904-9.

Bagán JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal* 2007;12:279-83.

Bagán JV, Diz-Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:161-7.

Bagán JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Millan MA, Sanchís JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580–7.

Barker K, Lowe D, Olujohungbe A, Low E, Rogers SN. Survey of members of myeloma UK on biphosphontes associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007;139:626-8.

Barnias A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.

Bartl R MG. Bisphosphonateassociated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42:76.

Beard MK. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: combining optimal fracture risk reduction with patient preference. *Curr Med Res Opin* 2012;28:141-7.

Bennell KL, Malcolm SA, Wark JD, Brukner PD. Models for the pathogenesis of stress fractures in athletes. *Br J Sports Med* 1996;30:200-4.

Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.

Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases [published correction appears in *Cancer*. *Cancer* 2001;91:1191-200.

Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002;29:12-8.

Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278-81.

Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszú E, Lane JM, Lorenc R, Mäkitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Schoenau E, Semler O, Sillence DO, Steiner RD. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1424-32.

Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. Randomized trial of effect of alendronate on risk of

fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.

Black DM, Delmas PD, Eastel R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. 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;296:2927-38.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.

Bocanegra-Perez S, Vicente- Barrero M, Sosa-Henriquez M, Gebaguer B, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, et al. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bifosfonatos por vía oral: Exposición de tres casos clínicos relacionados con el alendronato. *Rev Med Chil* 2009;137:275-9.

Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, Felsenberg D. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:144-8

Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399-405.

Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133-7.

Body, JJ. Treatment and prevention of bone metastases and myeloma in bone disease. In: Favus, MJ., editor. *Primer on the Metabolic*

Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Vol. 6. Washington,DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006;383-90.

Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralitation of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-94.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodríguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA, for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group 2004 Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.

Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1116:281-90.

Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galan-Brotons A, Casterá E, Costa S. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:651-4.

Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, et al. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983;1:471-2.

Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoidinduced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997;61:266-71.

Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws asociate with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780-6.

Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronato once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.

Burger EH, Klein-Nuland J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodeling osteon: A proposal. *Journal of Biomechanics* 2003;36:1452-9.

Burr DB, Miller L, Grynpas M, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone* 2003;33:960-9.

Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, Ha YC. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab* 2017 Feb;24:37-49.

Cañas CA, Iglesias A. Fisiopatología de la osteoporosis. En Ardila E, Mautalen CA. Eds. *Osteoporosis en Iberoamérica*. Santafé de Bogotá: Vesalius; 2000;23-34.

Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene* 2005;357:1-8.

Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffer MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* 2009;24:597-605.

Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010;304:657-63.

Cartsos VM, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.

Carvajal A, Martín Arias LH, Sáinz M, Escudero A, Fierro I, Sauzet O, Cornelius VR, Molokhia M. Carpal Tunnel Syndrome Associated with Oral Bisphosphonates. A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11:e0146772.

Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009;27:435-43.

CIOMS Working Group VIII. *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance*. Geneva, Switzerland: CIOMS; 2010

Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of secondline zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4895-900.

Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2669-76.

Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004;9:14-27.

Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 2002;56:565-9.

Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole: prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346-52.

Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545-48.

Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005;353:566-75.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-51.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos Se. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of Bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:551-70.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. 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;280:2077-82.

Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation [letter]. *N Engl J Med* 2007;356:1895-6.

Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al, eds. Cancer incidence in five continents. Vol IX. IARC Press, 2007. (IARC Scientific publications number 160.)

Currey JD. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1984;304:509-18.

Cyer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002;77:1031-43.

Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid [letter]. *N Engl J Med* 2003;349:1676-9.

Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1502-9.

Chestnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.

Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005;25:607-12.

D'Souza AB, Grigg AP, Szer J, Ebeling PR. Zoledronic acid prevents bone loss after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2006;36:600-3.

Davis AJ, Smith TO, Hing CB, Sofat N. Are bisphosphonates effective in the treatment of osteoarthritis pain? A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e72714.

Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Developmental Cell* 2005;8:739-50.

de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.

de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.

de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009;20:1989-98.

Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008;42:36-42.

Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336:558-66.

Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C, for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-8.

DeMonaco HJ. Patient-and physician-oriented web sites drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2009;169:1164-6.

Diaz-Borjon A, Seyler TM, Chen NL, Lim SS. Bisphosphonate-associated arthritis. *J Clin Rheumatol* 2006;12:131-3

Diel I, Body JJ, Bergstrom B. Low nephrotoxicity of ibandronato: evidence for clinical trials in metastatic bone disease. *Bone* 2004;34: S77.

DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-40.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.

Djulgovic B, Wheathley K, Ross J Cl et al. Bisphosphonates in multiple myeloma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003188.

Durie BG, et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353:99-102.

EMA[Internet]. London: European Medicines Agency. Alendronic acid (Adrovanse). Summary of Product Characteristics. [accessed 2018 Apr 21]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000759/WC500022038.pdf

Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997;157:2617-24.

Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, López A, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ* 2013;3:e002091.

Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, Decaro KR, Bohach D, Gibson Ks, et al. Intravenous biphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-8.

Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006;116:115-20.

FDA [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration. Alendronic acid (Fosamax). Full Prescribing Information. [accessed 2018 Apr 21]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021575s017lbl.pdf

FDA [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration. Severe pain with osteoporosis. 2008 Jul [accessed 2015 Jan 3]. Available: <http://www.fda.gov/Drug/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124165.htm>

FDA. Severe pain with osteoporosis drugs 2008. Disponible en URL: <http://www.accessdata.fda.gov/>

Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vanuchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-8.

Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:378.

Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882-7.

Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, Casey P, Mühlbauer R: The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and un vivo. *Calcif Tissue Res* 1968;2:10-10a.

Fleisch H, Russell RGG, Francis MD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-4.

Fleisch H, Russell RGG, Straumann F: Effect of pyrophosphate and hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966;212:901-3.

Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30-4.

Francis MD, Russell RGG, Fleisch H: Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals un vitro and pathological calcification un vivo. *Science* 1969;165:1264-6.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003;135:219-22.

Frederiksen L, Junker P, Brixen KT. Persistent polyarticular synovitis after treatment with alendronate. *Ugeskr Laeger* 2007;169:1583-4.

Froelich K, Radloff A, Köhler C, Mlynski R, Müller J, Hagen R, Kleinsasser NH. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1219-1225.

Garavito XA, Pinzón F, Ardilla E. El osteoblasto. *Boletín ACOMM* 2000; 9-12.

Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259-64.

Gerster JH. Acute polyarthritis related to once-weekly alendronate in a woman with osteoporosis. *J Rheumatol* 2004;31:829-30.

Gibbs CJ, AaronJE, Peacock M. Osteomalacia in Paget's disease treated with short term, high dose sodium etidronate. *Br Med J* 1986; 292:1227-9

Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1385-90.

Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007;119:163-5.

Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-8.

Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.

Gökkuş K, Yazicioglu G, Sagtas E, Uyan A, AT Aydin AT. Possible alendronate-induced polyarticular sinovitis. *Postgrad Med.* 2016;62:126-8.

González Macías J, Flórez J. Farmacología del calcio y del fósforo, y de su regulación. En Masson, ed. *Farmacología humana*. Barcelona. Masson. 2004:998-1001.

Green J, Czanner G, Reeves G, Wise L, Watson J, Wise L, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort *BMJ* 2010;341:c4444.

Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.

Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, et al. Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3835-43.

Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-7.

Guo J, Liu M, Yang D, Bouxsein ML, Saito H, Galvin RJ, Baron R, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metabolism* 2010;11:161-71.

Gwynne Jones DP, Savage RL, Highton J. Alendronate-induced synovitis. *J Rheumatol* 2008;35:537-8.

Haegerstam GA. Pathophysiology of bone pain: a review. *Acta Orthop Scand* 2001;72:308-17.

Hahn B H. Osteopenic bone disease. En Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology 13th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins;1997;2203-31.

Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. Bone 2001;29:553-9.

Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronato in clinical practice. Osteoporos Int 2003;14:259-62.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparación with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 2006;35:155-60.

Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004;74:129-35.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effect of risedronato treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1344-52.

Harris-Adamson C, Eisen EA, Dale AM, Evanoff B, Hegmann KT, Thiese MS, et al. Personal and work-place psychosocial risk factors for carpal tunnel syndrome: a pooled study cohort. Occup Environ Med 2013;70:529-37.

Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Mawer EB, Adams JE, Freemont TJ. Severe bone pain after intravenous pamidronate in adult patients with cystic fibrosis. Lancet 1998;352:1753-4.

Heany RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther 1976;20:593-604.

Heany RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH 3rd. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002;13:501-5.

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;168:826–31.

Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007;36:319-28.

Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd Tcells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005;139:101–11.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Longterm prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038–44.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bonemetastases. *N Engl J Med* 1996;335:1785–91.

Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775-85.

Inman W. Assessment of drug safety problems. in *Epidemiological issues in reported drug-induced illness*. S.I. Gent M, Editor. 1976; Mc Master University Library Press: Honolulu (ON);17-24.

Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronato, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med* 2004;117:549-55.

Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, Kanbe N, Kitahara S, Yoshida K. Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol* 2007;14:1071–5.

Jones DG, Savage R, Highton J. Synovitis induced by alendronic acid can present as acute carpal tunnel syndrome. *BMJ* 2005;330:74.

Jones SG, Dolan G, Lengyel K, Myers B. Severe increase in creatinine with hypocalcaemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions [letter]. *Br J Haematol* 2002;119:576-7.

Junquera IM, Martín Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Máxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2008a;30:145-56.

Kan SL, Ning GZ, Chen LX, Zhou Y, Sun JC, Feng SQ. Efficacy and Safety of Bisphosphonates for Low Bone Mineral Density After Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicine* 2016b;95:e2679.

Kan SL, Yuan ZF, Li Y, Ai J, Xu H, Sun JC, Feng SQ. Alendronate prevents glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A metaanalysis. *Medicine* 2016a;95:e3990

Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis [letter]. *N Engl J Med* 2007;357:712-3.

Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997;277:1159-64.

Kasting GB, Francis MD. Retention of etidronate in human, dog, and rat. *J Bone Miner Res* 1992;7:513-22.

Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates and antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-34.

Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol* 2008;15:30-40.

Kharazmi M, Hallberg P, Warfvinge G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J Craniofac Surg*. 2013 Nov;24(6):2218-20.

Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [editorial]. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–91.

Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;17;10:e0122646.

Koh JH, Myong JP, Jung SM, Lee J, Kwok SK, Park SH, Ju JH. Atypical Femoral Fracture in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with bisphosphonates: A Nested Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:77-82.

Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, de Jong PA, Mali WP, Verhaar HJ, Visseren FL, Spiering W. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;252:106-15

Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int* 2001;12:112–6.

Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1–34)]. *Osteoporos Int* 2004;15:992–7.

Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a longterm complicación of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.

Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047–53.

Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taquín alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.

Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CCC, Edobor-Osula FF, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20(8):1353-62.

Levin TR, Schmittiel JA, Kunz K, et al. Cost of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997;103:520-8.

Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-44.

Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005;39:668-77.

Lim MJ, Kwon SR, Park SG, Park W. Acute effects of intravenous administration of pamidronate in patients with osteoporosis. *J Korean Med Sci* 2010;25:1277-83.

Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.

Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, et al. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS* 1995;103:140-6.

Lindquist M. The WHO adverse reaction Database: basic facts. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2004. Available at <http://www.who-umc.org/graphies/4789.pdf>

Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.

Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962-9.

Liron Caplan, MD, Cory B. Pittman, MD, Angelique L. Zeringue, MS, Jeffrey F. Scherrer, PhD, Kent R. Wehmeier, MD, Francesca E. Cunningham, PharmD, Seth A. Eisen, MD, MSc, and Jay R. McDonald,

MD. An Observational Study of Musculoskeletal Pain Among Patients Receiving Bisphosphonate Therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:341–8.

Liu J, Huang W, Zhou R, Jia S, Tang W, Luo Y, Zhang J. Bisphosphonates in the Treatment of Patients With Metastatic Breast, Lung, and Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine* 2015;94:e2014.

Lobstein JF. *Traité d'anatomie Pathologique*. Paris: Chez F. G. Levrault; 1833.

Lobstein JF. Von der Knochenbrüchigkeit oder Osteopsathyose. ed. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*. Stuttgart: Thieme; 1835:179.

Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1.

Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.

Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Lichinitser MR, et al. Renal safety of intravenous ibandronic acid in breast cancer patients with metastatic bone disease. *Clin Drug Invest* 2003;23:707-16.

Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract* 2006;12:48–53.

Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994;118:220-4.

MacGowan JR, Pringle J, Morris VH, Stamp TC. Gross vertebral collapse associated with long-term disodium etidronate treatment for pelvic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 2000;29:279-282.

MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.

Maconi G, Bianchi Porro G. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1889-90.

Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1443.

Manolagos SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995;332:305-10.

Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo, 2010.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Risk factors, recognition, prevention, treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:96.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis-osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.

Matthew T. Drake, MD, PHD, Bart L. Clarke, MD, and Sundeep Khosla, MD. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.

Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:837-8.

McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-years study. *J Bone Miner Res* 2004;19:728-36.

McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

Menschutkin M. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Anna Chem Pharm* 1865;133:317-20.

Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-42.

Mieog JSD, Morden JP, Bliss JM, Coombes RC, van de Velde CJH, Comm IESS 2012. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Lancet Oncology* 2012;13:420-32.

Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.

Mishra A, Wong L, Jonklaas J. Prolonged, symptomatic hypocalcemia with pamidronato administration and subclinical hypoparathyroidism. *Endocrine* 2001;14:159-64.

Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejalk M, Ollagnier M, Begaud B. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non case study in the French Pharmacovigilance System Database. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:513-8.

Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998;42:557-70.

Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronato treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004;19:1742-5.

Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D. Intravenous pamidronato attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:243-51.

Nathan PA, Istvan JA, Meadows KD. A longitudinal study of predictors of research-defined carpal tunnel syndrome in industrial workers: findings at 17 years. *J Hand Surg Br* 2005;30:593-9.

Naylor G, Davies MH. Oesophageal stricture associated with alendronic acid. *Lancet* 1996;348:1030-1.

Neugebauer G, Koehler W, Akinkunmi L, et al. Influence of peak ibandronate acid concentrations after 6mg iv administration with shortened infusion time (15 and 30 minutes) on renal safety in man [abstract no. 486]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001;20:122A.

Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.

Nguyen DM, Schwartz J, Richardson P, El-Serag HB. Oral bisphosphonate prescriptions and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2010; published online 16 April.

Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006;21:340-9.

NIH Consensus Conference, 2001. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.

Nihal Ozaras and Aylin Rezvani. Diffuse skeletal pain after administration of alendronate. *Indian J Pharmacol* 2010;42:245-6.

Notelovitz M. la fisiología del hueso en osteoporosis: prevención, diagnóstico y manejo. Tercera edición. Santafé de Bogotá.: D´Vinni Editorial Ltda.;1999;17-40.

O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.

Oddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009;32:607.

Odovina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 2009;72:161-8.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.

Olmos Martínez JM, González-Macías J. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. *Med Clin Monogr* 2008;9:22-2.

Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005;66:658.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–10.

Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB. Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994;78:968-72.

Ott SM. Editorial: long-term safety of Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-9.

Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children [letter]. *N Engl J Med* 2007;356:1075–6.

Pelayo M, Agra Y. Bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Med Clin* 2004;122:304-10.

Per Aspenberg. Los bisfosfonatos y las fracturas por fatiga. *BoneKey* 2009;6:465-9.

Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrone inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005;280:7317-25.

Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by Bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74.

Polizzotto, M, Cousins, V, Schwarzer, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006;132:114.

Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24.

Reginster J-Y, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-61.

Reginster J, Minne HW, Sorensen 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;11:83-91.

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.

Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008;2:69-77.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.

Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.

Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol* 2001;59:193-202.

Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density [editorial]. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.

Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* 2010;30:863-9

Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Three-monthly ibandronato bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2003a;42:743-9.

Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003b;14:801-7.

Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.

Rizzoli R, Greenspan SL, Bone GIII, et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-years results of once-weekly administration of alendronato 70 mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96.

Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* 2011;104:281-300.

Rocheffort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: The unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis International* 2010;21:1457-69.

Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998;104:459-69.

Rogers MJ. From Molds and Macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004;75:451-61.

Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benfrd HL., Onkk"onen JM, Auriola S., Chilton KM. and Rusell RG. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 1999;24:738-98.

Rosen CJ, Kessennich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996;51:537-51.

Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phaseIII, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004a;100:2613-21.

Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jret al. Zoledronic acid is superior to pamidronato for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women ´s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of strogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women ´s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

Rubin CT, Slege CB. *Biology, physiology and morphology of bone*. En Sledge CB, Ruddy S, Harris ED Jr., Kelley WN, eds. *Arthritis surgery*. Philadelphia: WB Saunders 1994;71-93.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.

Rusell 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;19:733-59.

Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH. Bisphosphonates: an update on

mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209-57

Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR. Alendronate-induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture--radiographic features. *Radiology* 1998;206:389-91.

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.

Salzman, R, Hoza, J, Perina, V, Starek, I. Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. *Otol Neurotol* 2013;34:209-13.

Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Fioroni P, Juillerat L, Markert M, Ludwig H, Leuenberger P, Burckhardt P, Thiebaud D. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone* 1996;18:133-9.

Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1921-6.

Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;1:1-3.

Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G, Lowik CW, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1995;10:956-62.

Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis. *Chest* 2013;144:1311-1322

Siris ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1994;9:303-4.

Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis—a case report. *Clin Nephrol* 2004;61:63–7.

Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008–12.

Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-55.

Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:1789-90.

Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol* 2016 Jan 10;34:139-43.

Steinbuch M, D'Agostino R, Mandel J, et al. Assessment of mortality in patients enrolled in a risedronate clinical trial program: a retrospective cohort study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35:320-6.

Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.

Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Safety* 2007;30:755-63.

Sung EC et al. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22:142-6.

Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Rheumatology* 2014; 53:19-31.

Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:1683-704.

Tanaka Y, Morimoto. Osteoblast are regulated by the cellular adhesion through ICAM-1 and VCAM-1. *J Bone Min Res* 1995;10:1462-8.

Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.

Tauchmanova L, Ricci P, Serio B, et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:627-34.

Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nature Reviews Genetics* 2003;4:638-49.

Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61:386-92.

Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent Bisphosphonate-induced gamma, delta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res* 2004;19:278-88.

Tosi P, Zamagni E, Cangini D, et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone [letter]. *Blood* 2006;108:3951-2.

Toth-Manikowski SM, Francis JM, Gautam A, Gordon CE. Outcomes of bisphosphonate therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2016;30:1090-6.

Toussirot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340-5.

Tseng Ch, Liao CC, Kuo CM, Sung FC, Hseih DP, Tsai CH. Medical and non-medical correlates of carpal tunnel syndrome in a Taiwan cohort of one million. *Eur J Neurol* 2012;19:91-7.

Uğurlar M. Alendronate- and risedronate-induced acute polyarthritis. *Osteoporos Int* 2016;27:3383-85.

Umunakwe OC, Herren D, Kim SJ, Kohanim S. Diffuse ocular and orbital inflammation after zoledronate infusion-case report and review of the literature. *Digit J Ophthalmol* 2017;23:18-21.

Van Beek E.R., Lowik C.W.G.M. and Papapoulos S.E. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogencontaining Bisphosphonates on the osteoclast precursors. *Bone* 2002;30:64-70.

Van Staa TP, Geusens P, Zhang B, Leufkens HG, Boonen A, Cooper C. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology* 2007;46:460-6.

Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.

Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 2001;16:2126-31.

Wan M, Yang C, Li J, Wu X, Yuan H, Ma H, Cao X. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein related protein 6. *Genes & Development* 2008;22:2968-79.

Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005324.

Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542-9.

Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:197-214.

Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003376.

Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, Chu Y, Robinson KA. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:649-58.

Whitson HE, Lobaugh B, Lyles KW. Severe hypocalcemia following bisphosphonate treatment in a patient with Paget's disease of bone. *Bone* 2006;39:954-8.

Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006;355:593-600.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2006; 145(3):235]. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.

Wright E, Schofield PT, Seed P, Molokhia M. Bisphosphonates and risk of upper gastrointestinal cancer--a case control study using the General Practice Research Database (GPRD). *PLoS One*. 2012;7:e47616. doi: 10.1371/journal.pone.0047616

Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165:346-7.

Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K, Nakai T, Fuji T, Seino Y. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int* 2007;18:1009-15.

Yang L, Du S. Efficacy and safety of zoledronic acid and pamidronate disodium in the treatment of malignant skeletal metastasis: A meta-analysis. *Medicine* 2015;94:e1822.

Yao L, Wang H, Dong W, Liu Z, Mao H. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e5861.

Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:393-8.

Yemisci OU, Yalbuздag SA, Karatas M. Risedronate-induced arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:168-9.

Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003;12:77–87.

VIII.Anexos

ANEXO I

Factores de riesgo de la gravedad de las reacciones consideradas. Resultados del análisis multivariante

Los datos de las variables y el desenlace (graves) se obtuvieron de notificaciones de las reacciones adversas de tipo musculoesquelético a los bisfosfonatos, obtenidas de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Se elaboró una base de datos específica para la gestión de los mismos.

El desenlace y las variables seleccionadas para realizar el estudio estadístico fueron los siguientes:

Desenlace

+gravedad (GravUE). Variable cualitativa

Variables

+Edad (EdNum). Variable cuantitativa y cualitativa (edad por rango)

+Sexo (Sexo). Variable cualitativa

+Número de principios activos que está tomado (Nº ppos act).

Variable cuantitativa

+Periodo de exposición (Pexp). Variable cuantitativa

Se ha hecho una estadística descriptiva de cada variable, obteniendo la distribución de frecuencias absolutas y relativas. En el caso de variables cuantitativas, se calcularon parámetros característicos: media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo.

La comparación de grupos se analizó mediante contrastes de igualdad de medias con el test t-Student.

La relación entre variables cualitativas se hizo analizando tablas de contingencia con el test de la chi- cuadrado de Pearson, complementado con análisis de residuos.

La relación entre variables cuantitativas se abordó con contrastes del coeficiente de correlación lineal de Pearson.

El análisis de la variable periodo de exposición hasta la reacción adversa se hizo ajustando una curva de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, aplicando test de comparación de curvas de supervivencia: Ig rango (Mantel-Cox), Breslow, Tarone.

Para analizar los factores que pudieran influir de forma conjunta en las reacciones adversas graves se aplicó un análisis de regresión logística.

1.- Comparación de grupos: contrastes de igualdad de medias (Test de la t-student).

Estadísticos de grupo

	GravUE	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	P
Nº ppos act	0	423	2,68	2,558	,124	0.009
	1	569	3,18	3,459	,145	

Los resultados obtenidos muestran que a mayor Nº de principios activos mayor gravedad.

Estadísticos de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nº ppos act	1	58	3,95	3,668	,482
	2	920	2,89	3,028	,100

Sexo 1: masculino y Sexo 2: femenino

Los resultados muestran que los hombres toman mayor número de principios activos que las mujeres.

Estadísticos de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EdNum	1	53	63,74	17,459	2,398
	2	818	67,25	10,640	,372

La edad parece no influir, no ofrece diferencias significativas, aunque está interrelacionado.

Estadísticos de grupo

Grupo pronosticado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	P<
Edad No	122	64,0328	10,64369	,96363	0.0005
Si	133	71,5338	11,34150	,98343	

Los resultados muestran que a mayor edad mayor gravedad de los casos

Parece que no existe relación significativa estadísticamente entre el sexo y la gravedad.

2.-Relación entre variables cuantitativas: contrastes del coeficiente lineal de Pearson.

Correlaciones

		EdNum	Nº ppos act	P exp
EdNum	Correlación de Pearson	1	,095**	,243**
	Sig. (bilateral)		,005	,000
	N	876	876	256
Nº ppos act	Correlación de Pearson	,095**	1	,046
	Sig. (bilateral)	,005		,456
	N	876	992	264
P exp	Correlación de Pearson	,243**	,046	1
	Sig. (bilateral)	,000	,456	
	N	256	264	264

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Resulta significativa estadísticamente la relación entre la edad y el periodo de exposición ($r=0,243$ $P<0,0005$).

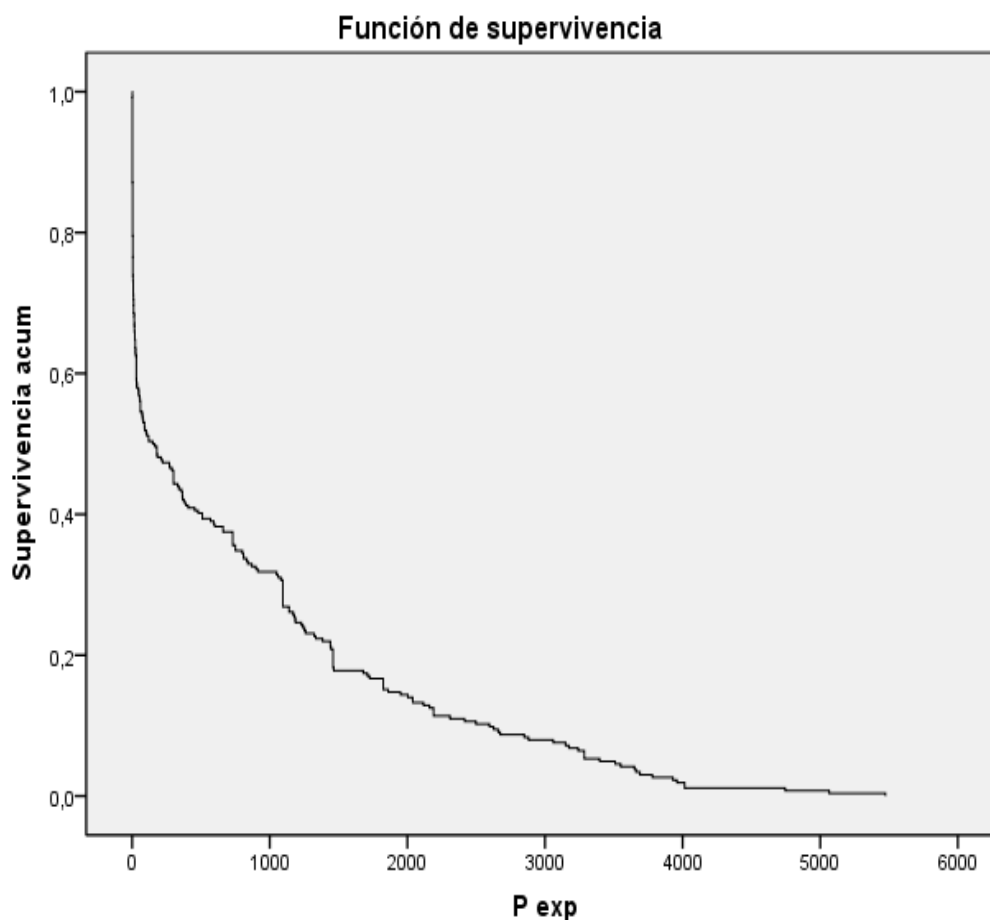
3.- Análisis de la variable periodo de exposición hasta la reacción adversa: curva de supervivencia (Método de Kaplan-Meier).

Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
264	264	0	,0%

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
789,193	70,032	651,931	926,456	150,000	63,682	25,183	274,817

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Los resultados muestran que a mayor periodo de exposición mayor probabilidad de desarrollar la reacción adversa, menor supervivencia a sufrir la reacción adversa.

4.- Test de comparación de curvas de supervivencia: lg rango (Mantel-Cox), Breslow, Tarone.

Periodo de exposición y gravedad (0:no grave, 1:grave)

Resumen del procesamiento de los casos

GravUE	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
0	114	114	0	,0%
1	150	150	0	,0%
Global	264	264	0	,0%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

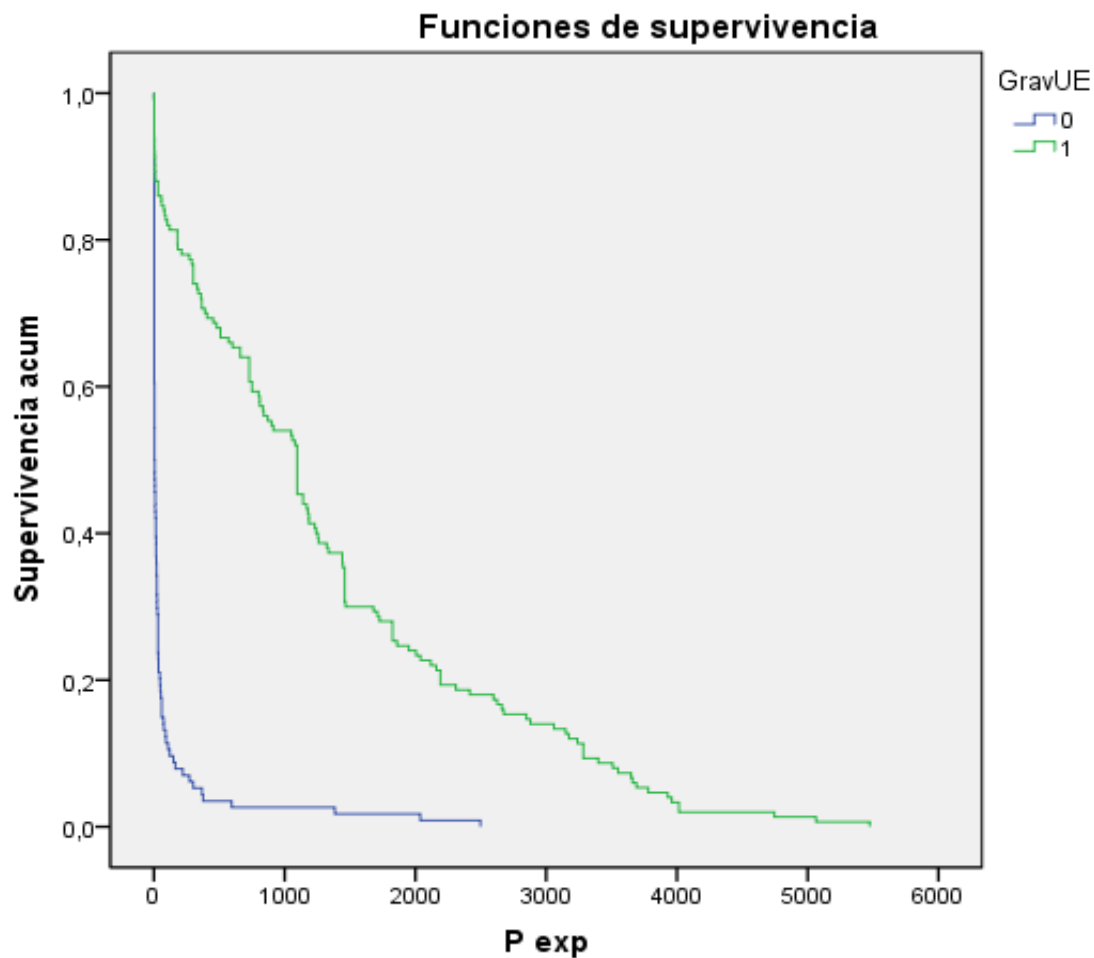
GravUE	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	88,754	31,017	27,961	149,548	5,000	1,967	1,145	8,855
1	1321,527	101,377	1122,828	1520,225	1095,000	96,835	905,204	1284,796
Global	789,193	70,032	651,931	926,456	150,000	63,682	25,183	274,817

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	170,877	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	150,854	1	,000
Tarone-Ware	164,737	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GravUE.



A mayor periodo de exposición mayor probabilidad de tener una reacción adversa grave.

Las reacciones adversas graves tardan más tiempo en aparecer que las no graves.

Periodo de exposición y edad por rangos (<50 años, 50-65 años, >65 años).

Resumen del procesamiento de los casos

edad50	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1,00	14	14	0	,0%
2,00	89	89	0	,0%
3,00	153	153	0	,0%
Global	256	256	0	,0%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

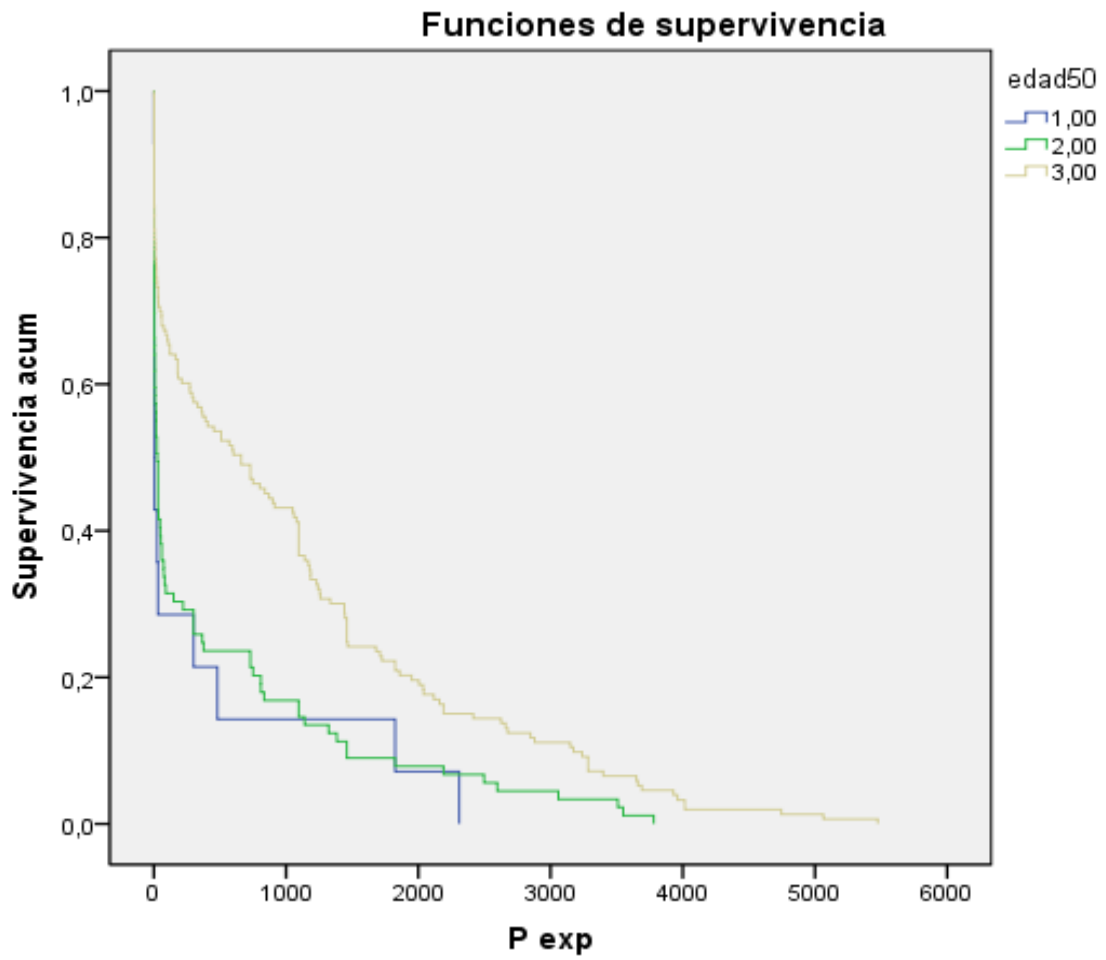
edad50	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1,00	356,714	198,999	,000	746,752	4,000	1,871	,333	7,667
2,00	446,449	93,093	263,988	628,911	26,000	6,003	14,234	37,766
3,00	1056,830	101,165	858,546	1255,114	660,000	182,594	302,115	1017,885
Global	806,340	71,855	665,504	947,176	164,000	64,800	36,992	291,008

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,382	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	26,856	2	,000
Tarone-Ware	27,223	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de edad.



A mayor periodo de exposición mayor edad.

5.- Análisis de las variables que pudieran influir de forma conjunta en las reacciones adversas graves: análisis de regresión logística.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a	N	Porcentaje
Casos seleccionados	871	87,8
Incluidos en el análisis		
Casos perdidos	121	12,2
Total	992	100,0
Casos no seleccionados	0	,0
Total	992	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Tabla de clasificación^{a,b}

			Pronosticado		
			GravUE		Porcentaje correcto
			0	1	
Observado					
Paso 0	GravUE	0	0	403	,0
		1	0	468	100,0
	Porcentaje global				53,7

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	,150	,068	4,842	1	,028	1,161

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 0 Variables EdNum	58,511	1	,000
Sexo(1)	2,464	1	,116
Nºpposact	11,601	1	,001
Estadísticos globales	69,463	3	,000

Tabla de clasificación^a

	Observado	Pronosticado		
		GravUE		Porcentaje correcto
		0	1	
Paso 1	GravUE 0	196	207	48,6
	1	134	334	71,4
	Porcentaje global			60,8
Paso 2	GravUE 0	202	201	50,1
	1	133	335	71,6
	Porcentaje global			61,7

a. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

	P
Paso 2 ^b EdNum	,000
Nºpposact	,006
Constante	,000

Influye el número de principios activos. El sexo parece no tener influencia.

ANEXO II

Análisis de regresión logística

El análisis de regresión logística sólo puede llevarse a cabo con variables cualitativas, por ello hemos transformado las variables cuantitativas de nuestra base de datos en cualitativas para poder incluirlas en el análisis. Para ello hemos hecho cortes en las variables cuantitativas y hemos visto la influencia de estas variables dicotómicas en la gravedad.

Variables cualitativas:

-sexo: 1-masculino

2-femenino

-gravedad: 0-no grave

1-grave

Variables cuantitativas transformadas en cualitativas:

-edad: ≤ 65 años

> 65 años

-nº de principios activos: 1 principio activo

> 1 principio activo

-periodo de exposición: ≤ 30 días

> 30 días

Se han llevado a cabo cuatro análisis bivariantes:

edad + gravedad

nº de principios activos + gravedad

periodo de exposición + gravedad

edad + periodo de exposición

y un análisis multivariante (regresión logística).

Análisis bivalente edad+gravedad.

Tabla de contingencia

edad	gravedad		Total
	0-no	1-si	
≤65 años	223	160	383
>65 años	181	312	493
total	404	472	876

Chi-cuadrado=40,136(P<0,0005)

La edad >65 años se asocia con la gravedad (P<0,0005).

Análisis bivariante nº de principios activos+gravedad.

Tabla de contingencia

Nº de principios activos	gravedad		Total
	0-no	1-si	
1 ppo aact	232	298	530
+ de 1 ppo act	191	271	462
total	423	569	992

Chi-cuadrado=0,597(P<0,440)

No hay asociación entre el nº de principios activos y la gravedad. Por tanto, el nº de principios activos no parece influir en la gravedad.

Análisis bivariante periodo de exposición+gravedad.

Tabla de contingencia

Periodo de exp	gravedad		Total
	0-no	1-si	
≤30 días	87	21	108
>30 días	27	129	156
total	114	150	264

Chi-cuadrado=104,051(P<0,0005)

Los periodos de exposición superiores a 30 días se asocian con la gravedad.

Análisis bivariante periodo de exposición+edad.

Tabla de contingencia

Periodo de exp	edad		Total
	≤65 años	>65 años	
≤30 días	61	43	104
>30 días	42	110	152
total	103	153	256

Chi-cuadrado=24,714(P<0,0005)

La edad >65 años influye en el periodo de exposición.

Análisis multivariante.

Factores de riesgo	Odds Ratio (I.C. 95%)
Sexo	0,751 (0,224-2,519)
Edad	1,543 (0,791-3,010)
Nº de principios act	1,557 (0,816-2,969)
Periodo de exp	17,203 (8,870-33,363)

Para que haya significación de los factores su intervalo de confianza no debe contener al 1.

El periodo de exposición es el factor que más influye en la gravedad.

La edad parece no influir en la gravedad según el análisis de regresión logística, pero hemos visto en el análisis bivariante que la edad influye en el periodo de exposición y por ello en la gravedad y por ello no aparece como significativa en el análisis multivariante.

ANEXO III

Procedimiento de gestión de señales en el CTSEFV-H

El procedimiento de gestión de señales del CTSEFVH describe los pasos a seguir por parte del SEFVH desde que se detecta una posible señal, hasta que se presenta en el CTSEFVH para su validación.

La «validación de la señal» es la evaluación de los datos que sustentan la señal detectada, a fin de comprobar que la documentación disponible contiene suficientes datos de la existencia de una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida que justifiquen que se siga evaluando la señal. (Reglamento de Ejecución N° 512/2012; Art. 21(1)).

Definimos «señal» como la información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

A efectos prácticos, consideraremos señal aquella información que no esté referenciada en ficha técnica o aquella en la que sí estándolo, se introduce un aspecto relevante.

Si está descrito en la ficha técnica, aunque discrepemos de la forma en la que se ha descrito, no se tratará como señal y se excluirá de este procedimiento puesto que no sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

Para aquellos productos que no sean medicamentos autorizados, se empleará el mismo procedimiento en las actuaciones que procedan. Por ejemplo, no será necesaria la revisión de informe periódicos de

seguridad (IPS) o Planes de gestión de riesgos (PGR) al no existir para estos productos.

En las reuniones del CTSEFVH, el punto del orden del día dedicado para señales se elaborará a partir de las señales que aparezcan en la tabla de seguimiento de señales de la eroom, que lleven más de una semana (periodo de tiempo para que los CAFV carguen casos pendientes y la AEMPS revise información disponible) y cuyo informe esté disponible al menos dos días hábiles previos a la celebración del mismo.

En casos excepcionales, por motivos de salud pública y/o urgencia, la AEMPS podrá validar una señal generada por un CAFV sin pasar por un CTSEFVH informando a los CAFV.

Descripción del proceso:

Puntos	Acción	Comentarios/Descripción acción
1	El Centro del SEFV-H sospecha de una posible señal (de ahora en adelante "señal")	«señal» consiste en información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

2	El centro del SEFV-H registrará la señal en la tabla de seguimiento de señales del SEFV-H.	La tabla se ubicará en una carpeta denominada "Señales" de la e-Room. Dentro de esta carpeta está incluida la tabla de seguimiento de señales (Ver anexo 1).
3	Enviará una Alerta a través de la e-Room a todos los miembros del GRUPO DEL SEFV-H.	En el caso de un seguimiento de una señal, se indicará en la alerta que se trata de un seguimiento de señal. Adicionalmente, enviará un breve resumen al CCSEFVH para que se pueda proceder a la revisión en IPS, PGR, etc
4	Los CCAAFV revisarán si tienen pendiente de carga/validación algún caso relacionado con la señal.	Los CCAAFV cargarán lo que tengan pendiente en un plazo de una semana desde la recepción de la alerta. Si por alguna circunstancia algún CAFV no pudiera cargar los casos en ese plazo, informará el centro generador de la señal.
5	La AEMPS revisará la información contenida en los IPS y PGR relacionada con la señal.	La AEMPS enviará por email la información contenida en el IPS y el PGR al centro generador de la señal en el plazo de una semana desde que se reciba el resumen de la señal.
6	En el supuesto de que tras la información recopilada se detecte que la señal ya está siendo tratada en la UE (Ir a punto 13)	<p>El centro actualizará la tabla de señales indicando que está "Ya evaluada UE". En comentarios reflejará la información oportuna.</p> <p>Las señales ya evaluadas se comentarán en el siguiente CTSEFVH en el punto dedicado a "temas para información".</p>

		<p>Puede considerarse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerrada. Cuando se hayan concluido todas las acciones derivadas de la señal • Seguimiento. Cuando se quiere hacer algún seguimiento de alguna medida adoptada.
<p>7</p>	<p>El centro del SEFV-H que ha generado la señal, a la luz de la información disponible, elaborará el informe de descripción de la señal.</p>	<p>El informe de descripción de la señal (ver anexo 2, plantilla) se elaborará en el plazo máximo de 1 semana y se incluirá en la e-Room en la carpeta de "signal description report" incluida en la carpeta de "señales". El nombre del fichero será el ID report. En el caso de que sean actualizaciones tras un seguimiento, se guardará con el mismo nombre añadiendo al final el número de versión (v1, v2). Se estima que la elaboración de dicho informe debe ser aproximadamente de una semana desde que el CAFV tiene la información descrita en los puntos 4 y 5.</p> <p>El centro del SEFV-H emitirá una alerta avisando que el informe final ya está disponible.</p>

		Para presentar una señal en el CTSEFVH el informe debe estar disponible en la e-room al menos dos días hábiles antes de la fecha prevista del CTSEFVH, con el fin de que pueda ser valorado por los miembros del CTSEFVH. Por lo tanto, una señal se presentará en el primer CTSEFVH que convocado tras el inicio de la señal o como máximo el segundo.
8	El centro presentará la señal en el CTSEFV-H.	Los CTSEFV-H de señales se convocarán mensualmente de acuerdo con el calendario anual de reuniones.
9	El CTSEFV-H discutirá la señal y emitirá un resultado.	Las señales presentadas al CTSEFVH se categorizarán con los siguientes estados de señal: -Validada <ul style="list-style-type: none">• Cerrada• Seguimiento -En evaluación en UE <ul style="list-style-type: none">• Cerrada• Seguimiento -
10	Si el resultado de la señal es " validada ": (Ir a punto 13)	La AEMPS gestionará la señal como corresponda y registrará el seguimiento de la señal en la tabla de gestión de señales de la e-room. Una señal se considerará " validada -cerrada " cuando se

		<p>hayan concluido todas las acciones derivadas de la señal.</p> <p>Una señal se considerará “Validada -seguimiento” cuando se deba hacer un seguimiento de los acuerdos adoptados.</p> <p>En el supuesto de que el informe deba modificarse tras la discusión de la señal en el CTSEFVH, será el propio centro generador el encargado de esta tarea. El plazo máximo para realizarlo será de dos días hábiles después del CTSEFVH.</p> <p>La actualización de la tabla de señales en la que se indique que el estado es “validada” y el comentario explicativo se realizará por la secretaría del CTSEFV-H.</p> <p>Por motivos de salud pública y/o urgencia, la AEMPS podrá validar una señal generada por un CAFV sin pasar por un CTSEFVH informando a los CAFV.</p>
11	Si el resultado de la señal es “En evaluación UE” : (Ir a punto 13)	En los casos en los que la señal se está evaluando en Europa (IPS o PGR) pero existen datos en la señal española que aportan información adicional o incluye

		<p>algún matiz que se quiera compartir con el país responsable de la revisión del IPS o PGR. La AEMPS gestionará el trámite de dicha señal. Estos casos no se subirán a EPITT al ser una señal en evaluación.</p> <p>Una señal se considerará “En evaluación UE- cerrada” cuando se hayan concluido todas las acciones derivadas de la señal.</p> <p>Una señal se considerará “En evaluación UE -seguimiento” cuando se deba hacer un seguimiento de las acciones derivadas de la señal.</p>
12	Si el resultado de la señal es “No validada”	<p>Esta categoría se empleará cuando el CTSEFVH estime que no valida la señal y no entra dentro de los supuestos “ya evaluada UE” ni “En evaluación en la UE”.</p> <p>Una señal se considerará “No validada- cerrada” cuando se desestime la señal por el CTSEFVH.</p> <p>Una señal se considerará “No validada -seguimiento” cuando el CTSEFVH considere que no hay datos suficientes para validar la</p>

		señal, pero quiera hacer un seguimiento por si en un plazo de tiempo se dispone de más información. El CTSEFV-H establecerá una fecha de revisión.
13	Finaliza el proceso.	

ANEXO IV

Comentarios de la AEMPS en relación con la posible señal bifosfonatos y síndrome de túnel carpiano

Hemos estado dando vueltas a la señal de bisfosfonatos y síndrome del túnel del carpo y, tras revisar las respuestas que nos facilitasteis a nuestras cuestiones sobre la publicación, queríamos informaros que encontramos limitaciones al estudio:

- Debido a que las fracturas son un factor de riesgo importante para el desarrollo de síndrome de túnel carpiano (STC)², asociándose algún tipo de fracturas directamente con dicho síndrome³, y al mismo tiempo las fracturas son la principal indicación de bifosfonatos, en el estudio y su análisis se debería haber controlado por la presencia de fracturas previas. Es verdad que las fracturas que se asocian al STC son las de muñeca, y que no deberían darse bifosfonatos sólo por esta fractura (en teoría la indicación son las fracturas vertebrales), pero lo cierto es que se dan, además incluso sin fractura. En esta población, de acuerdo a los mismos autores del artículo, entre un 10-17% presentarían fracturas de este tipo.
- No queda claro en el artículo ni por las explicaciones del propio autor como se considera el fin de la exposición, fin del tratamiento, o al contrario, que el paciente sigue en tratamiento y la duración del mismo.

Adicionalmente, el hecho de que con los casos de EV y VigiBase el PRR o IC sean significativos puede obedecer a la misma razón o confusión por indicación. En FEDRA seguimos sin tener casos notificados.

1. Carvajal A, Martín Arias LH, Sáinz M, Escudero A, Fierro I, Sauzet O, et al. (2016) Carpal Tunnel Syndrome Associated with Oral Bisphosphonates. A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 11(1): e0146772. doi:10.1371/journal.pone.0146772

2. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R. Risk factors in tunnel carpal syndrome. *Journal of Hand Surgery* 2004; 29B(4): 315-20

3. Dyer G, Lozano-Calderón S, Gannon C, Baratz M, Ring D. Predictors of acute carpal tunnel syndrome associated with fracture of distal radius. *Journal of Hand Surgery* 2008; 33A: 1309-13

No obstante, consideramos apropiado dejar la señal en seguimiento por si recibiéramos más datos que la apoyaran.

ANEXO V

Glosario de términos empleados en farmacovigilancia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) Es el Organismo Público con personalidad jurídica, adscrito al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, con competencia para la evaluación, autorización, modificación, renovación, restricción, suspensión o revocación de la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente.

AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EUROPEAN MEDICINES AGENCY: EMA) Agencia descentralizada de la Unión Europea. Responsable de coordinar la evaluación científica, supervisión y monitorización de la seguridad de los medicamentos desarrollados por las compañías farmacéuticas para su uso en la Unión Europea.

BALANCE O RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO DEL MEDICAMENTO Valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.

BUENAS PRÁCTICAS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA Conjunto de normas y recomendaciones aprobadas por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, que han sido elaboradas teniendo en cuenta las guías europeas sobre buenas prácticas en materia de farmacovigilancia, destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos de sospechas de reacciones adversas, la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de los pacientes y profesionales sanitarios y el uso de criterios homogéneos en la gestión de la información recogida a través del programa de notificación espontánea.

CAUSALIDAD La definición de reacción adversa lleva implícita la existencia de una posibilidad razonable de relación causal entre el

medicamento y el acontecimiento adverso. Es el resultado del análisis y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.

CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA (CAFV) Unidad responsable de ejecutar el programa de notificación espontánea, así como cualquier otra tarea de farmacovigilancia encomendada por la comunidad autónoma correspondiente, sin perjuicio de la denominación que reciba en cada una de ellas.

CENTRO COORDINADOR DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (CCSEFV-H) Unidad perteneciente a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos de uso Humano de la AEMPS, a través de la cual se llevan a cabo las tareas de Secretaría del CTSEFV-H, así como la coordinación del funcionamiento del SEFV-H, entre otras.

COMITÉ TÉCNICO DEL SEFV-H (CTSEFV-H) Órgano de coordinación, que tiene por finalidad promover la operatividad y la calidad del trabajo realizado por el SEFV-H. En su seno se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y tienen lugar los debates y la discusión científica para la validación de las señales generadas por el SEFVH siguiendo el procedimiento de gestión establecido al efecto.

COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS (PRAC-Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Comité Europeo responsable de la evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos. Su principal responsabilidad es la de preparar recomendaciones sobre cuestiones relativas a actividades de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Estas recomendaciones se trasladan, según proceda, al Committee for

Medicinal Products for Human Use (CHMP), the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), the European Medicines Agency secretariat, Management Board and European Commission.

CONFIDENCIALIDAD Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales sanitarios e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y de toda la información clínica / médica personal, garantizando que la información es accesible sólo para aquellos autorizados a tener acceso.

CONFLICTO DE INTERÉS Situación en la que el juicio del individuo - concerniente a su interés primario- y la integridad de una acción tienden a estar indebidamente influidos por un interés secundario, de tipo generalmente económico o personal.

DIVISIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOVIGILANCIA División que pertenece a la estructura de la AEMPS, dependiente del Departamento de Medicamentos de Uso Humano y que tiene asignadas entre otras, las tareas de coordinación del SEFV-H a través Centro Coordinador.

DOCUMENTO FUENTE Cualquier documento original relacionado con una sospecha de reacción adversa a un medicamento. Puede tratarse de un informe derivado de una conversación telefónica, el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias, historia médica, etc.

EUDRAVIGILANCE (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) Base de datos Europea de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano en el entorno pre y postcomercialización. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es la responsable de su desarrollo, mantenimiento y coordinación.

FARMACOVIGILANCIA Actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez autorizados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

FEDRA: FARMACOVIGILANCIA ESPAÑOLA, DATOS DE REACCIONES ADVERSAS Base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Constituye la red de proceso de datos que permite a las administraciones sanitarias competentes en materia de farmacovigilancia disponer de forma telemática de toda la información sobre sospechas de reacciones adversas ocurridas en España de las que se haya tenido conocimiento.

FICHA TÉCNICA Resumen de las características de un medicamento que refleja las condiciones de uso autorizadas y sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios. Es aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e incluye datos suficientes sobre la identificación del medicamento y su titular, así como las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización.

GESTIÓN DE SEÑALES Conjunto de actividades encaminadas a la detección, validación, confirmación, análisis, priorización, evaluación y acciones a tomar relativas a señal.

GUIAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA DE LA UNIÓN EUROPEA (GVP) Se trata de un grupo de guías para la realización de las actividades de farmacovigilancia en la UE creadas en base al artículo 108a de la Directiva 2001/83/CE por la EMA en colaboración con las Autoridades Nacionales competentes y otras partes

interesadas, y que aplican a los TAC en la UE, a la EMA y a las Autoridades competentes de los estados miembros.

MEDICAMENTO DE USO HUMANO Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos, con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

NOTIFICACIÓN La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a una unidad de farmacovigilancia. Estas notificaciones son enviadas al SEFV-H mediante los formularios de recogida de reacción adversa (tarjeta amarilla) por correo postal, fax, teléfono, email o a través del formulario electrónico (www.notificaram.es)

NOTIFICACIÓN VÁLIDA Es aquella comunicación de sospecha de reacción adversa a un medicamento que contiene la siguiente información mínima: a. Uno o más notificadores identificables, caracterizado por su cualificación (médico, farmacéutico, otro profesional sanitario, abogado u otro notificador no profesional sanitario). b. Un paciente identificable, que puede ser identificado por sus iniciales, un número de paciente, fecha de nacimiento, edad, grupo de edad o sexo. Esta información será lo más completa posible. c. Al menos una sustancia o medicamento sospechoso. d. Al menos una sospecha de reacción adversa. La ausencia de alguno de estos cuatro elementos hace el caso incompleto y hace que no cumpla criterios de notificación.

PERIODO DE EXPOSICIÓN Periodo de tiempo que el paciente ha estado expuesto al medicamento hasta que ha desarrollado la reacción adversa.

PERIODO DE LATENCIA Periodo de tiempo desde que el paciente inicia el tratamiento con el medicamento hasta que aparece la reacción adversa.

PERIODO DE TRATAMIENTO Duración total del tratamiento del paciente con el medicamento.

PROFESIONAL SANITARIO En el contexto de la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, se entiende por profesional sanitario los médicos, dentistas/odontólogos, farmacéuticos y graduados/diplomados en enfermería o fisioterapia, entre otros.

PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

REACCIÓN ADVERSA Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.

REACCIÓN ADVERSA GRAVE Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir

alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

RIESGOS ASOCIADOS A LA UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO

Cualquier riesgo para la salud del paciente o la salud pública relacionado con la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, así como cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

SEÑAL Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H) Estructura descentralizada, coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos. Está integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas y las unidades o centros autonómicos de farmacovigilancia a ellas adscritos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, los profesionales sanitarios y los ciudadanos.

TARJETA AMARILLA Formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Su formato puede ser en papel o electrónico.

TÉCNICO DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA Es un Licenciado o Graduado en Medicina o Farmacia, formado por el SEFV-H de acuerdo con el plan de formación inicial y formación continuada aprobado por el CTSEFV-H, para la realización de las actividades de farmacovigilancia que tiene designadas en los CCAAFV o en el CCSEFV-H.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (TAC) Toda persona física o jurídica que haya recibido la preceptiva autorización sanitaria de la Administración del Estado para comercializar un medicamento en forma de especialidad farmacéutica. El Titular (TAC), deberá disponer de un sistema adecuado para el cumplimiento de sus funciones de farmacovigilancia, dirigido a controlar la seguridad de los medicamentos autorizados e identificar cualquier modificación de su relación beneficio-riesgo.

TRAZABILIDAD Requerimiento de los sistemas que recogen o almacenan datos para su transmisión y análisis. El sistema debe permitir la modificación de los datos de manera que estos cambios se puedan recuperar cronológicamente para el usuario que realizó los cambios y de manera que exista un registro de los datos previos.

VALIDACION DE SEÑALES Proceso de evaluación de los datos que soportan una señal detectada con el objetivo de verificar que la información disponible aporta la suficiente evidencia para demostrar la existencia de una nueva asociación causal, o un aspecto nuevo de una asociación ya conocida y que por tanto justifica el análisis en profundidad de la señal.

VIGIBASE Base de datos de sospechas de reacciones adversas de ámbito mundial que pertenece a la Organización Mundial de la Salud (OMS)

